

861

ANNALES D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET D'ANATOMIE NORMALE MÉDICO-CHIRURGICALE

TREIZIÈME ANNÉE

N° 7

JUILLET 1936

MÉMOIRES ORIGINAUX

DE LA PROGRESSION DE LA LYPHME DANS LES COLLECTEURS LYMPHATIQUES PÉRIPHÉRIQUES

par

H. ROUVIÈRE et G. VALETTE

On admet généralement qu'il existe dans le système lymphatique un courant continu dont le mouvement est assuré surtout par la *vis a tergo*. L'existence de cette force qui pousse sans cesse la lymphe dans les canaux lymphatiques est démontrée, dit-on, par l'expérience suivante : après ligature d'un vaisseau lymphatique, le segment qui est en aval de la ligature s'affaisse : celui qui est en amont se distend et le gonflement est tel que « le vaisseau peut se rompre » (Binet et J. Besançon) (1).

A la *vis a tergo*, qui est considérée comme la cause principale de la progression de la lymphe, on ajoute comme causes accessoires ou adju-

(1) BINET et BESANÇON (J.) : « Le mécanisme de la circulation lymphatique chez les Mammifères », in *Traité de Physiologie normale et pathologique* publié par ROGER et BINET, t. VII, 2^e édit., 1934, p. 478.

vantes : l'aspiration thoracique, les contractions musculaires, les battements du cœur et des gros vaisseaux, enfin la poussée abdominale et les mouvements gastro-intestinaux.

Cependant les résultats de quelques recherches récentes faites sur l'animal anesthésié sont en opposition avec les données classiques.

Asher (1) dit que la quantité de lymphe qui s'écoule d'une fistule dépend beaucoup des mouvements passifs et actifs du segment du corps d'où provient la lymphe. Il ajoute que : « En général, la lymphe ne s'écoule des membres que lorsque ceux-ci se meuvent activement ou passivement... La vitesse de l'écoulement dépend en particulier de l'intensité des mouvements et de leur cadence. »

Funaoka (2) et ses collaborateurs : O. Yamaguchi, S. Fujita (3) et plus particulièrement Tachikawa (4), ont fait au cours de ces dernières années de très intéressantes recherches expérimentales sur la circulation de la lymphe. Après injection dans les lymphatiques d'une préparation iodée organique (iodothane, N. iodopropane, iodobenzène ou iodotoluène), ces auteurs japonais ont constaté par la radiographie « qu'un courant lymphatique est très problématique, car, dit Funaoka, on ne perçoit pendant cinquante minutes aucune modification de l'ombre dans l'image radiographique, lorsque l'animal est complètement immobile, tandis qu'un mouvement actif ou passif du corps de l'animal entraîne une rapide modification de cette ombre ». De leurs observations, ils déduisent que « le mouvement musculaire est la force principale qui pousse la lymphe ».

C'est aussi l'avis de Drinker et Field (5) pour qui le courant lymphatique, dans la plupart des parties du corps, dépend surtout des mouvements musculaires.

Les constatations que nous avons faites au cours de nombreuses expériences sont, elles aussi, contraires aux données classiques. D'une part

(1) ASHER (L.) : « Methoden der Erforschung der Lymphbildung der Transsudatbildung und der Permeabilität. » (in Abderhalden : *Biol. Arb. Meth.*, t. 4, f. 4, 1927, p. 999.)

(2) FUNAOKA (L.) : « Der Mechanismus der Lymphbewegung. » (*Arbeiten aus der dritten Abt. des Anat. Inst. der Kaiserl. Univ. Kyoto*, série D, Heft. 1, 1930; Untersuchung über die Physiologie der Lymphbewegung, pp. 1-10.)

(3) FUNAOKA (S.), TACHIKAWA (R.), YAMAGUCHI (O.) et FUJITA (S.) : « Kurze Mitteilung über die Röntgenographie des Lymphgefäßsystems sowie über den Mechanismus der Lymphströmung. » (*Arbeiten aus der dritten Abt. des Anat. Inst. der Kais. Univ. Kyoto*, série D, Heft. 1, 1930, pp. 11-13; Untersuchung über die Physiologie der Lymphbewegung.)

(4) TACHIKAWA (R.) : « Ueber die Treibkraft der Lymphbewegung. » (*Arbeiten aus der dritten Abt. des Anat. Inst. der Kaiserl. Univ. Kyoto*, série D, Heft. 1, 1930, pp. 25-32; Untersuchung über die Physiologie der Lymphbewegung.)

(5) DRINKER (CECIL-K.) et FIELD (MADELEINE-E.) : *Lymphatics, Lymph and Tissue Fluid*. Landon, Baillière, Tindall et Cox, 1933.

elles établissent, en ce qui concerne la progression lymphatique sur l'animal anesthésié, les causes de l'écoulement de la lymphe dans les voies lymphatiques des membres; d'autre part elles différencient ces causes de celles qui mettent la lymphe en mouvement dans l'abdomen, le thorax, la tête et le cou, et qui sont particulières à chacun de ces divers segments de l'organisme.

Les résultats de nos observations sur le chien anesthésié se résument dans les deux propositions suivantes :

1° *La « vis a tergo » ne se fait pas sentir dans les vaisseaux lymphatiques des membres où le courant lymphatique est irrégulier et discontinu.*

Les causes de la circulation lymphatique dans les membres sont uniquement d'ordre mécanique et comprennent toutes les actions qui agissent mécaniquement, directement ou indirectement sur la paroi des vaisseaux lymphatiques.

2° *Le courant lymphatique peut être irrégulier, mais il est continu dans les vaisseaux lymphatiques de l'abdomen, du thorax et du cou, et ce sont les causes dites accessoires ou adjuvantes de la circulation lymphatique qui, en surajoutant leurs effets à ceux que déterminent dans les membres les mouvements et les contractions musculaires, créent une force de propulsion, une « vis a tergo » qui pousse sans cesse vers la base du cou la lymphe contenue dans les collecteurs de l'abdomen, du thorax, de la tête et du cou.*

Contrairement à la donnée classique: 1° la *vis a tergo* se manifeste seulement dans ces dernières parties de l'organisme; 2° elle n'est pas la cause principale de la progression de la lymphe, mais le résultat des causes de progression improprement appelées adjuvantes ou accessoires.

1° CAUSES DE L'ÉCOULEMENT DE LA LYPHE DANS LES MEMBRES. — La ligature d'un vaisseau lymphatique des membres d'un chien donne des résultats bien différents de ceux qui ont été jusqu'ici rapportés, si l'on prend la précaution de passer le fil sous le collecteur préalablement isolé sur quelques millimètres de longueur seulement, de préparer le nœud et d'attendre ensuite deux à trois minutes, afin que l'excitation mécanique consécutive à ces manipulations n'ait plus aucun effet sur le vaisseau et les tissus voisins. Il faut alors serrer le nœud en évitant la moindre traction sur le vaisseau lymphatique ou le plus petit déplacement de celui-ci. Après cinq minutes d'attente, si les membres de l'animal anesthésié sont restés parfaitement immobiles, on ne constate aucun changement dans le calibre du vaisseau, pas plus en amont qu'en aval de la ligature.

Après avoir enlevé, sur un chien anesthésié au chloralose ou au numal, la peau de la face antérieure de la jambe et de la région tarso-métatarsienne,

nous avons injecté quelques gouttes d'encre de Chine diluée sous la peau de la face dorsale d'un orteil. Un léger massage de la région injectée provoque le passage et la progression de l'encre dans les vaisseaux lymphatiques. L'encre de Chine s'écoule par moments, dans ces vaisseaux, en colonne discontinue dont certains fragments constituent des index d'une observation facile. La présence de ces index permet de constater avec exactitude que la colonne liquide progresse brusquement si l'on imprime des mouvements aux orteils, ou si l'on exerce de très légères tractions soit sur le fascia qui recouvre les vaisseaux, soit sur le tissu conjonctif voisin, ou si l'on touche très légèrement avec l'extrémité d'un stylet ou d'une sonde cannelée le tissu conjonctif attenant au vaisseau lymphatique, ou bien encore si l'on déplace légèrement les téguments qui bordent la région disséquée en amont de la plaie, c'est-à-dire du côté des orteils. Par contre la colonne liquide s'immobilise quand le membre est au repos et que le vaisseau lymphatique est à l'abri de toute cause extérieure d'excitation.

De ce qui précède, il résulte que la progression dans les canaux lymphatiques est déterminée seulement par une excitation mécanique, par un ébranlement quelconque (traction, déplacement, frottement ou pression) portant sur les canaux soit directement, soit par l'intermédiaire du tissu conjonctif qui les entoure.

Cette expérience a été répétée sur plusieurs chiens avec divers liquides colorés : avec une solution à 1/500 et à 1/1.000 de bleu de méthylène dans l'eau ou le sérum physiologique, avec un mélange de bleu de Prusse à l'huile et d'essence de térébenthine, enfin avec une solution de ferrocyanure de potassium à 1/10. Les résultats ont toujours été concordants. Lorsque nous avons utilisé le ferrocyanure de potassium, nous avons ouvert un vaisseau lymphatique superficiel sur la face antéro-externe de la jambe, après avoir fait une injection intra-veineuse anticoagulante de moranyl à la dose de 0 gr. 15 par kilogramme. Quelques gouttes de la solution de ferrocyanure de potassium ont été ensuite injectées sous la peau de la face dorsale des orteils. En mettant en contact, de minute en minute, un fragment de papier au perchlorure de fer avec l'extrémité ouverte du collecteur lymphatique, nous n'avons constaté aucune réaction. L'expérience a été arrêtée après une demi-heure d'essais, durant laquelle les membres postérieurs du chien sont restés dans la plus parfaite immobilité.

L'excitation par un courant faradique des nerfs superficiels qui se distribuent aux téguments de la partie antérieure de la jambe et de la région tarso-métatarsienne ne détermine aucune progression dans les vaisseaux lymphatiques superficiels de la région. Cependant, en plaçant les extrémités de deux électrodes constituées par deux fils métalliques et reliées à

un chariot d'induction, sur deux points distants de un demi-centimètre à 1 centimètre de la couche de tissu conjonctif qui recouvre immédiatement l'adventice d'un vaisseau lymphatique, nous avons remarqué que le passage du courant provoquait parfois une progression du liquide contenu dans le conduit. Mais il n'était pas possible de dire si ce résultat était dû à l'excitation électrique d'éléments nerveux voisins de la paroi du collecteur lymphatique ou contenus dans cette paroi, ou simplement à l'excitation purement mécanique du vaisseau, provoquée par la légère pression que pouvait produire la mise en place des électrodes. C'est pourquoi nous avons multiplié ces expériences avec un courant faradique et aussi avec un courant galvanique. Maintenant nous pouvons affirmer :

1° Que l'excitation mécanique de la paroi d'un conduit lymphatique provoque toujours la progression de la lymphe;

2° que l'excitation électrique de la paroi d'un vaisseau ou du nerf sciatique par un courant faradique de 5 microcoulombs ne produit aucun effet sur la paroi de ce conduit ;

3° qu'un courant galvanique appliqué sur le bout périphérique du nerf sciatique détermine une progression lente de la lymphe; cette progression ne se manifeste que quelques minutes après le début de l'excitation; il est donc probable que le courant galvanique agit surtout sur la production de la lymphe (A).

L'examen de la circulation lymphatique dans n'importe quel collecteur

(A) P. Bert et Laffont (1) ont obtenu la constriction des vaisseaux chylifères par l'excitation des nerfs mésentériques, leur dilatation par l'excitation des nerfs splanchniques, enfin une dilatation, puis un rétrécissement de ces mêmes vaisseaux par excitation des pneumogastriques. Ces auteurs admettent que l'action vaso-motrice de ces nerfs est indépendante « de l'état de réplétion ou de vacuité des vaisseaux sanguins ».

Lewachew (2 et 3) a constaté que la section du nerf grand sciatique détermine une accélération plus ou moins considérable du cours de la lymphe dans les collecteurs lymphatiques fémoraux; l'irritation du bout périphérique par le courant induit détermine un ralentissement, tandis que l'irritation par le courant continu entraîne une accélération plus grande de l'écoulement de la lymphe. Ces expériences et d'autres faites sur les nerfs de la langue (3) tendent à infirmer les résultats des observations de P. Bert et Laffont, et à montrer que les nerfs agissent « seulement indirectement sur la circulation de la lymphe en modifiant l'afflux de sang dans la partie correspondante et en faisant varier la perméabilité des parois des vaisseaux sanguins ».

(1) BERT (P.) et LAFFONT : « Influence du système nerveux sur les vaisseaux lymphatiques. » (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, t. 94, 1882, pp. 739-742.)

(2) LEWACHEW (L.) : « Recherches relatives à l'influence des nerfs sur la production de la lymphe. » (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, t. 102, 1886, pp. 1578-1581.)

(3) LEWACHEW (L.) : « Etude comparative sur l'influence des deux ordres de nerfs vaso-moteurs, sur la circulation de la lymphe, sur leur mode d'action et sur le mécanisme de la production lymphatique. » (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, t. 103, 1886, pp. 75-77.)

des membres, dans un tronc fémoral par exemple, donne des résultats identiques à ceux que nous avons observés dans les vaisseaux de la région tarso-métatarsienne et de la jambe. Les collecteurs lymphatiques fémoraux drainent la lymphe du ganglion poplité et d'une grande partie de la cuisse. Pour observer la progression de la lymphe dans ces vaisseaux, il suffit d'injecter quelques gouttes d'un liquide coloré dans le ganglion poplité, et d'imprimer à la jambe des mouvements alternatifs de flexion et d'extension, qui ont pour effet : d'une part, de comprimer le ganglion poplité; d'autre part, d'exercer sur les canaux lymphatiques fémoraux diverses actions mécaniques (tractions, pressions, frottements) par l'intermédiaire des muscles et par le tissu conjonctif qui sépare les vaisseaux lymphatiques des muscles voisins. Quand les mouvements cessent, le liquide s'immobilise dans les collecteurs fémoraux.

Les mouvements dont il vient d'être question sont des mouvements passifs. Mais d'ordinaire, pendant la vie normale, ce sont les mouvements actifs, c'est-à-dire des contractions musculaires qui mettent en jeu les actions mécaniques, motrices de la lymphe dans les lymphatiques profonds.

Les contractions musculaires étendent encore leur action aux lymphatiques superficiels, par les mouvements de distension et de retrait des plans cutanés et sous-cutanés, consécutifs aux contractions des muscles. La progression de la lymphe dans les lymphatiques superficiels est également due aux actions mécaniques (pressions, frottements, etc.) qui s'exercent seulement sur les téguments.

Toutes ces causes mécaniques de la circulation lymphatique dans les membres expliquent l'influence salutaire de l'exercice physique et le rôle bienfaisant des différentes modalités de massage : effleurement, pressions, pétrissage, etc...

D'après ce qui précède, les causes de la progression lymphatique dans les membres d'un chien anesthésié sont toutes d'ordre mécanique. En est-il de même sur l'animal à l'état normal, c'est-à-dire en état de veille ?

On peut hésiter à admettre que des canaux dont la paroi comprend des fibres musculaires lisses présentent une si grande passivité.

La lymphe se forme et pénètre dans les réseaux lymphatiques. Lorsque les réseaux sont remplis, la pression intra-réticulaire doit être égale à la pression lacunaire et l'on ne connaît aucune force propulsive ou attractive appartenant en propre aux voies lymphatiques qui puisse intervenir spontanément pour mettre en mouvement la lymphe contenue dans les réseaux lymphatiques.

On dira peut-être qu'il existe pour les lymphatiques un appareil autonome régularisateur du courant lymphatique constitué par des centres

vaso-moteurs périphériques analogues à ceux dont on soupçonne l'existence pour les vaisseaux sanguins, à la suite des observations de Danielopolu (1, 2 et 3), Leriche et Fontaine (4 et 5), Leriche et Stricker (6), Géber (7), Leontovitch (8), Stöhr (9), etc., et tout récemment de Dolgo-Sabouroff (10). Mais si cela était, il faudrait se demander pourquoi l'anesthésie entraîne l'arrêt de la progression de la lymphe, tandis qu'avec le même dispositif nerveux et dans les mêmes conditions d'anesthésie, le courant sanguin reste normal.

2° CAUSES DE L'ÉCOULEMENT DE LA LYPHME DANS L'ABDOMEN, LE THORAX, LA TÊTE ET LE COU. — Il est évident, d'après les expériences et les observations qui précèdent, que les causes dites adjuvantes ou accessoires de la circulation lymphatique (aspiration thoracique, poussée abdominale, etc.) n'ont aucune influence sur la circulation lymphatique des membres.

Par contre, ce sont ces causes adjuvantes qui mettent la lymphe en mouvement dans les vaisseaux lymphatiques de l'abdomen, du thorax et du cou.

Dans l'abdomen, ce sont surtout la poussée abdominale et les mouvements gastro-intestinaux qui font progresser la lymphe. Après avoir injecté dans un gros ganglion externe de la chaîne iliaque d'un chien chloralosé, en complète résolution musculaire, deux dixièmes de centimètre cube d'une solution de ferrocyanure de potassium à 10 %, nous

(1) DANIELOPOLU (D.), RADOVICI (A.) et ASLAN (A.) : « Recherches sur la circulation périphérique chez l'homme. » (*Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, t. 24, 1926, 10^e mémoire, pp. 27-37, et 11^e mémoire, pp. 309-315.)

(2) DANIELOPOLU (D.), RADOVICI (A.), CARNIOL (A.) et ASLAN (A.) : « Recherches sur la circulation périphérique chez l'homme. » (*Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, t. 24, 1926, 12^e mémoire, pp. 541-555.)

(3) DANIELOPOLU (D.) : *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, t. 24, 1926, 13^e mémoire, pp. 747-761.

(4) LERICHE et FONTAINE : « Faits chirurgicaux pour servir à la critique des théories actuelles de la vaso-motricité. » (*Presse médicale*, 1927, t. 1, pp. 481-482.)

(5) LERICHE et FONTAINE : « Le rôle des centres vaso-moteurs périphériques en physiologie et en pathologie vasculaires. » (*Lyon chirurgical*, t. 26, 1929, pp. 323-350.)

(6) LERICHE (R.), in LERICHE et STRICKER : *Avant-Propos sur l'artériectomie dans les artérites oblitérantes*, Paris, 1933.

(7) GÉBER : *Cours de Physiologie humaine*, 1933 (en russe); cité par DOLGO-SABOUROFF.

(8) LEONTOVITCH (A.-W.) : « Ueber die Ganglionzellen der Blutgefäße. » (*Zeitsch. f. Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, Bd. 11, 1930, pp. 23-45.)

(9) STÖHR (PHILIPP) : « Mikroskopische Studien zur Innervation des Magen-Darmkanales II. » (*Zeitsch. f. Zellforschung und mikrosk. Anat.*, Bd. 16, 1932, pp. 123-197.)

(10) DOLGO-SABOUROFF (B.) : « Les ganglions nerveux sur le cours des vaisseaux sanguins. » (*Annales d'Anat. pathol. et d'Anat. normale méd.-chirur.*, t. 13, 1936, pp. 581-588.) — On trouvera dans le travail de Dolgo-Sabouroff, à côté des constatations faites par cet auteur, une importante documentation bibliographique.

avons constaté par la réaction que produit ce liquide sur le papier au perchlorure de fer, que le ferrocyanure arrive à l'extrémité terminale du canal thoracique de huit à seize minutes environ après l'injection, tandis qu'une quantité égale de la solution de ferrocyanure de potassium injectée dans le ganglion poplité ne progresse pas, tant que le membre postérieur correspondant reste immobile.

La différence entre ces résultats tient à ce que, sur le chien anesthésié, en résolution musculaire parfaite, les mouvements intestinaux et la poussée abdominale exercent toujours une pression sur les ganglions iliaques.

Au thorax, la respiration ajoute son action à la poussée abdominale pour faire progresser la lymphe dans les gros vaisseaux veineux du cou. A chaque expiration, la pression intra-thoracique augmente et les collecteurs lymphatiques, le canal thoracique en particulier, subissent pour cette raison une compression qui détermine une poussée de la lymphe vers la base du cou.

Il est en effet d'observation courante, lorsque au cours d'une expérience on regarde la lymphe s'écouler goutte à goutte d'une canule placée à l'extrémité terminale du canal thoracique, que l'écoulement s'accroît quand le rythme de la respiration s'accélère et que l'amplitude des mouvements respiratoires augmente. L. Camus (1) a montré expérimentalement qu'à chaque expiration correspond une augmentation de l'écoulement de la lymphe, synchrone d'un accroissement de la pression intra-thoracique.

Les expériences de Drinker, Field et Fine (2) ont donné des résultats qui paraissent contraires à l'explication classique que nous venons d'exposer. Après avoir lié le canal thoracique au-dessus du diaphragme, ces auteurs placent une canule à l'extrémité terminale du canal thoracique, une autre à celle du vaisseau lymphatique droit et constatent que l'écoulement de la lymphe par ces canaux est nul ou négligeable, aussi bien quand le thorax est ouvert que lorsque le thorax est intact et la respiration normale. De ces deux expériences, Drinker, Field et Fine concluent que la quantité de lymphe produite par le poumon est très faible. Ils auraient aussi bien pu, et avec autant de raison, en déduire que les mouvements respiratoires n'ont aucune action sur la progression de la lymphe dans les troncs collecteurs intra-thoraciques.

Ces deux conclusions sont, croyons-nous, aussi fausses l'une que l'autre. L'absence d'écoulement ou un écoulement insignifiant au cours des deux expériences tiennent en effet uniquement à ce que, contrairement à ce que

(1) CAMUS (L.) : « Recherches sur les causes de la circulation lymphatique. » (Thèse pour le doctorat en médecine, Paris, 1894.)

(2) DRINKER, FIELD et FINE; in DRINKER et FIELD : *Loc. cit.*

disent certains ouvrages classiques, par exemple Ellenberger et Baum (1), la lymphe, comme l'a montré Baum (2) dans un travail plus récent, se jette par les canaux trachéaux droit et gauche, tantôt dans le canal thoracique, tantôt — et cela nous a paru être de beaucoup le cas le plus fréquent — directement dans les troncs veineux de la base du cou, c'est-à-dire dans la veine sous-clavière ou dans la veine jugulaire externe, et le plus souvent d'après nos propres observations, dans les troncs veineux brachio-céphaliques.

Au cours de leurs expériences, Drinker, Field et Fine ont placé du bleu trypan dans les culs-de-sac pleuraux; à l'autopsie, ils ont retrouvé du bleu dans le canal thoracique et dans le tronc lymphatique droit. C'est là encore un résultat auquel il fallait s'attendre, parce que la matière colorante est allée en partie vers les vaisseaux lymphatiques pulmonaires à travers la plèvre viscérale, en partie vers les collecteurs de la paroi, par l'intermédiaire du réseau sous-jacent à la plèvre pariétale.

Or, le contenu de ces derniers collecteurs se rend parfois aux troncs lymphatiques trachéaux droit et gauche, mais il se déverse le plus souvent directement dans le canal thoracique ou dans le tronc lymphatique droit.

À la tête et au cou, la continuité de l'écoulement dans les troncs collecteurs est due, croyons-nous, à l'expansion pulsatile qui se produit dans les artères du cerveau. Triepel (3) estime que chaque systole ventriculaire envoie, dans les artères de la cavité crânienne, environ 2 centimètres cubes de sang. Les oscillations de pression qui en résultent se transmettent par le liquide céphalo-rachidien, d'une part aux parties souples des parois de la cavité crânienne, qui sont de peu d'étendue et dont l'expansion est très limitée; mais elles se transmettent aussi aux parois des veines et des vaisseaux lymphatiques méningés. En outre des oscillations de pression pulsatiles, il existe dans la cavité crânienne des oscillations plus grandes, qui sont synchrones de la respiration (Leyden [4], Jolly [5]).

Les unes et les autres sont transmises par le liquide céphalo-rachidien aux parois des veines et des lymphatiques. C'est, croyons-nous, à l'action combinée des expansions pulsatiles des artères du cerveau et des pressions plus fortes qui se produisent à chaque expiration, qu'il faut attri-

(1) ELLENBERGER (W.) et BAUM (H.) : *Anatomie descriptive et topographique du chien*. Traduit par J. DENIKER, Paris, Reinwal, 1894.

(2) BAUM (H.) : « Das Lymphgefäßsystem des Hundes. Archiv für wissenschaftliche und prakt. » (*Tierheilkunde*, Bd. 44, Suppl. 1918, pp. 521-650.)

(3) TRIEPEL (H.) : *Die Trajektoriellen Strukturen*, Wiesbaden, 1908.

(4) LEYDEN (E.) : « Beiträge und Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des Gehirns. » (*Archiv. für pathol. Anat. und Physiol. und für Klin. Medizin*, Bd. 37, 1866, pp. 519-560.)

(5) JOLLY : *Untersuchungen über den Gehirndruck und die Blutbewegung im Schädel*, 1871 ; cité par TRIEPEL. (Nous n'avons pu nous procurer cet ouvrage.)

buer la cause principale de l'écoulement continu de la lymphe dans les gros collecteurs de la tête et du cou.

La respiration contribue encore à la progression de la lymphe dans le cou, par l'aspiration thoracique qui peut agir sur la lymphe des collecteurs terminaux comme sur le sang des gros troncs veineux.

En somme, la respiration apparaît comme le facteur essentiel de la progression continue dans l'appareil lymphatique des cavités abdominale et thoracique, tandis que la continuité du courant lymphatique dans les troncs collecteurs de la tête et du cou est assurée par les oscillations de pression, pulsatiles et respiratoires, qui sont transmises aux vaisseaux lymphatiques par le liquide céphalo-rachidien.

Aux causes qui président à la formation d'un courant lymphatique continu dans le tronc, la tête et le cou, s'ajoutent encore, pour constituer le courant lymphatique normal, toutes celles qui mettent la lymphe en mouvement dans les membres et qui agissent — de la même manière que sur les membres — sur les organes et sur les parois des cavités du tronc, sur les parties molles du cou et sur celles des régions extra-craniennes de la tête.

3° CAUSES DE L'ÉCOULEMENT DE LA LYMPHE APRÈS LA MORT. — L'explication du mécanisme de la circulation lymphatique que nous venons d'exposer, semble trouver sa réfutation dans ce fait que la lymphe continue de s'écouler pendant plusieurs heures après la mort.

Asher et Gies (1), Mendel et Hooker (2), Bainbridge (3), ont particulièrement étudié l'écoulement de la lymphe *post mortem* sur des chiens chez lesquels ils avaient au préalable produit une pléthore hydrémique en injectant avant la mort soit une solution de glucose, soit une grande quantité de « solution saline normale ». Ces expériences ont été faites en vue de démontrer surtout l'origine de la lymphe. Nous reviendrons sur ces expériences et nous exposerons avec détails leurs résultats dans un prochain travail concernant la formation de la lymphe. Nous signalerons seulement que Asher et Gies, Mendel et Hooker, ainsi que Bainbridge, ont constaté chez des animaux ainsi préparés que la lymphe s'écoule par le canal thoracique après la mort pendant un temps qui varie de une à trois heures environ.

(1) ASHER (L.) et GIES (W.) : « Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. » (*Zeitschrift für Biologie*, Bd. 40, pp. 180-216.)

(2) MENDEL (L.-B.) et HOOKER (D.-R.) : « On the lymphagocic action of the strawberry, and on *post mortem* lymph flow. » (*The Amer. Journ. of Physiol.*, vol. 7, 1902, pp. 380-386.)

(3) BAINBRIDGE (F.-A.) : « The *post mortem* flow of Lymphe. » (*The Journal of Physiol.*, vol. 34, 1906, pp. 275-281.)

Nous avons étudié l'écoulement *post mortem* sur des chiens auxquels on n'avait injecté que le chloralose nécessaire à l'anesthésie et une solution anti-coagulante de moranyl à la dose de 0 gr. 15 par kilogramme.

Les courbes des figures 1 et 2 sont la représentation graphique de l'écoulement de la lymphe sur des chiens dont la mort avait été causée par une injection intra-veineuse de chloroforme.

Dans la première expérience (fig. 1) le canal thoracique donnait avant la mort 32 gouttes par minute.

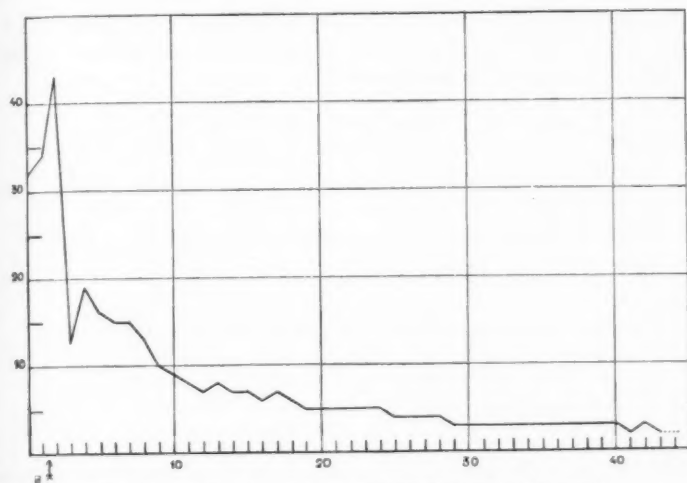


FIG. 1. — Ecoulement de la lymphe après la mort.

En abscisses : nombre de gouttes écoulées par minute. — En ordonnées : temps en minutes. — a, moment où l'on vient de terminer l'injection de chloroforme.

Aussitôt après l'injection de chloroforme, le débit du canal s'est élevé brusquement jusqu'à 43 gouttes par minute, puis s'est abaissé très vite, de telle sorte qu'après une minute, il n'était plus que de 12 gouttes par minute :

15 minutes après la mort, il s'écoulait 5 gouttes par minute.				
30 —	—	—	3 —	—
1 heure	—	—	2 —	—

Après une heure cinquante, les gouttes se sont succédées à des intervalles irréguliers variant entre quatre et sept minutes.

La dernière goutte est tombée trois heures vingt-cinq après la mort.

Dans la deuxième expérience (fig. 2), le canal thoracique donnait, avant la mort, 12 gouttes par minute. Aussitôt après la mort, le débit du canal était de 19 gouttes par minute :

15 minutes après la mort, il était de 5 gouttes par minute.					
30 —	—	—	3	—	—
1 heure	—	—	2	—	—

La dernière goutte est tombée une heure cinquante minutes après la mort.

Pendant toute la durée de ces expériences, on a pris garde de n'imprimer aucun mouvement au corps de l'animal et au système de tubes conduisant la lymphe au rhéographe.

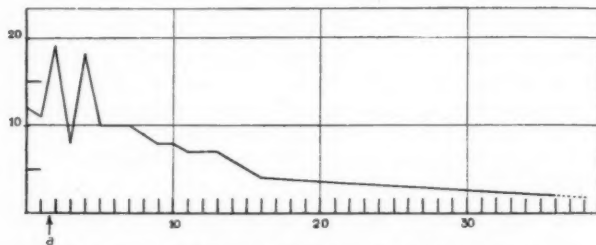


FIG. 2. — Écoulement de la lymphe après la mort.
Mêmes indications que pour la figure 1.

D'où vient cette lymphe ? Cette lymphe qui s'écoule après la mort était formée, croyons-nous, sinon en totalité, tout au moins en très grande partie avant la mort, et sa progression vers l'extrémité terminale du canal thoracique paraît due à ce que les organes s'affaissent et expriment ainsi la lymphe qu'ils contiennent. Les courbes des figures 1 et 2, qui traduisent les caractères normaux de l'écoulement *post mortem*, présentent : 1° un accroissement momentané du débit, qui accompagne dans la plupart des cas l'injection de chloroforme ; 2° une descente presque verticale qui se produit aussitôt après la mort ; cette brusque diminution de l'écoulement est due, sans doute, à ce que la lymphe cesse de se former ; 3° une diminution progressive de l'écoulement en rapport avec la diminution toujours plus grande du contenu des vaisseaux lymphatiques.

Il est évident que c'est le plus volumineux de tous les organes pleins, qui est à la fois mou, susceptible de se déplacer et de se déformer, et riche en réseaux lymphatiques, qui constitue après la mort la source la plus abondante de lymphe. Le foie est cet organe. C'est pourquoi si on lie

les vaisseaux lymphatiques du pédicule hépatique, l'écoulement est considérablement diminué, parfois même à peu près complètement arrêté. La diminution de l'écoulement consécutive à la ligature des collecteurs lymphatiques du foie présente cependant d'assez grandes variations.

On remarquera tout d'abord, sur les figures 3, 4 et 5, immédiatement après la flèche indicatrice *C*, une ascension brusque des courbes, qui traduit un accroissement rapide, momentané et considérable de l'écoulement de la lymphe, et qui cesse avec la même brusquerie. Cet accroisse-

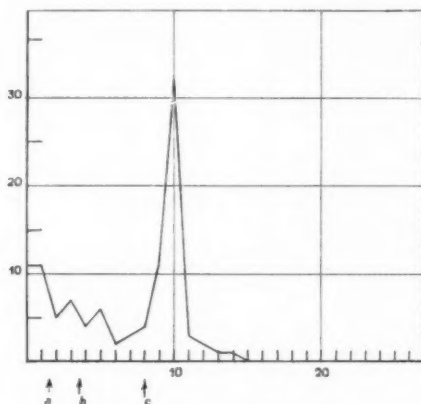


FIG. 3. — Ecoulement de la lymphe après la mort et après ligature du pédicule hépatique.

En abscisses : nombre de gouttes écoulées par minute. — En ordonnées : temps en minutes. — La flèche *a* indique le moment où l'on vient de terminer l'injection de chloroforme; la flèche *b*, le moment de la mort; la flèche *c*, le début de la ligature du pédicule.

ment est provoqué par les manipulations nécessitées par la ligature du pédicule hépatique. Nous n'en tiendrons pas compte. C'est pourquoi nous dirons que l'écoulement qui était de 4 gouttes par minute sur un chien mort depuis deux minutes (fig. 3) et qui avait reçu avant sa mort une injection anti-coagulante de moranyl, est très vite tombé à 2 gouttes par minute et s'est arrêté cinq minutes après la fin de la ligature. Celle-ci avait été faite six minutes environ après la mort.

Sur un autre chien (fig. 4), la lymphe a cessé de couler trois minutes après la fin de la ligature du pédicule.

Dans une troisième expérience (fig. 5), l'arrêt de l'écoulement s'est produit huit minutes après la fin de la ligature.

D'après Bainbridge, la lymphe qui s'écoule du canal thoracique après la ligature des lymphatiques du foie, vient surtout de l'intestin. Les observations suivantes démontrent qu'elle vient aussi des organes intra-thoraciques.

Sur un chien tué par une injection de chloroforme et qui avait auparavant servi à étudier l'influence de l'adrénaline sur la formation et la

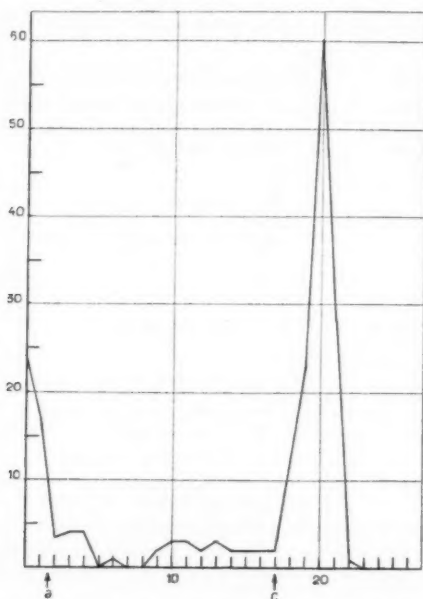


FIG. 4. — *Écoulement de la lymphe après la mort et après ligature du pédicule hépatique.*

Mêmes indications que pour la figure 3.

progression de la lymphe, l'écoulement s'est prolongé après la mort pendant une heure vingt-cinq. L'écoulement étant alors très diminué ou à peu près arrêté, nous avons ouvert la jugulaire externe près de sa terminaison. Quelques centimètres cubes de sang se sont écoulés et, aussitôt après, l'écoulement lymphatique a repris assez rapide, car les gouttes tombaient, pendant les deux premières heures, à des intervalles dont la durée variait de trois à cinq minutes. Cette deuxième décharge du système lymphatique s'est prolongée pendant quatre heures environ. Après

un arrêt d'une durée de douze heures, nous avons placé un poids de 1 kilogramme sur l'hypocondre droit, ce qui a déterminé la chute de 4 gouttes qui sont tombées de dix en dix minutes. Une heure après le nouvel arrêt de l'écoulement, nous avons ouvert les cavités pleurales et la chute des gouttes a repris, lente, pendant une demi-heure environ, puis s'est arrêtée définitivement.

Si on laisse de côté l'influence de l'adrénaline sur la production de la lymphe après la mort (1), l'interprétation de ces faits paraît des plus simples. Il est vraisemblable que l'arrêt à peu près complet de l'émission

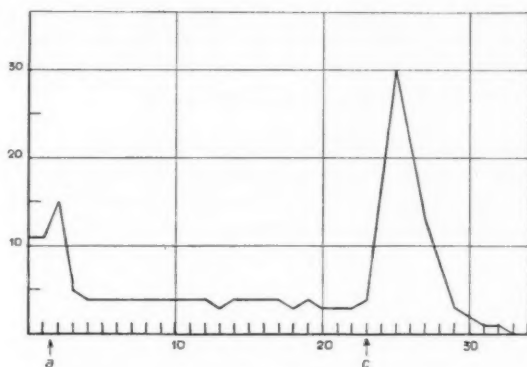


FIG. 5. — *Écoulement de la lymphe après la mort et après ligature du pédicule hépatique.*

Mêmes indications que pour la figure 3.

de lymphe, qui s'est produit une heure vingt-cinq minutes après la mort, était dû soit à une compression accidentelle, soit à une couture, ou peut-être encore à la présence d'un minuscule caillot à l'extrémité du canal thoracique. La manipulation faite pour ouvrir la veine jugulaire externe, et peut-être aussi la décompression consécutive à l'évacuation sanguine, ont suffi à rétablir l'écoulement normal. Mais l'évacuation produite par la pression de 1 kilogramme exercée sur le foie a été déterminée par un nouveau tassement de la masse hépatique. De même, le double pneumothorax a causé un affaissement des poumons qui a lui-même provoqué un écoulement de lymphe encore contenue dans les vaisseaux lymphatiques pulmonaires, ainsi que dans les ganglions et les troncs collecteurs intrathoraciques sur lesquels les poumons se sont affaissés.

(1) Nos recherches sur ce sujet seront exposées dans un prochain travail.

Enfin nous avons fait les constatations suivantes sur un supplicié guillotiné. Nous avons vu ce sujet quatre heures après la mort. A ce moment la lymphe ne s'écoulait plus par le canal thoracique.

Nous avons placé une canule de verre à l'extrémité du canal et ouvert ensuite la cavité abdominale. La lymphe progressa aussitôt dans la canule et la remplit à moitié.

Puis au cours des manipulations faites pour placer deux ligatures sur la veine porte, la canule se remplit totalement; peut-être même laissa-t-elle échapper une à deux gouttes de lymphe; — ce dernier fait n'a pu être exactement contrôlé.

La lymphe s'étant coagulée dans la canule, celle-ci fut nettoyée par un écouvillonnage. Après une demi-heure d'attente, un double pneumothorax fut pratiqué et provoqua une fois encore la progression de la lymphe sur toute la longueur de la canule.

Les faits que nous venons d'exposer démontrent bien que l'écoulement de lymphe qui se produit après la mort est dû, comme nous l'avons dit plus haut, à l'affaissement des organes qui expriment ainsi la lymphe contenue dans leurs vaisseaux lymphatiques.

INSTITUT CLINICO-MÉDICAL A
ET 1^{re} CLINIQUE MÉDICALE DE BUCAREST, HÔPITAL FILANTROPIA
(DIRECTEUR : PROFESSEUR D. DANIELOPOLU)

**SUR LA CYTOLOGIE
DES LÉSIONS VASCULO-CONJONCTIVES DU TYPHUS
EXANTHÉMATIQUE
ET LEUR SIGNIFICATION (1)**

par

E. CRACIUN

Le virus du typhus exanthématique élabore — et c'est un fait bien établi aujourd'hui — des *lésions nodulaires spécifiques*. C'est Eugène Fraenkel qui a décrit leur prototype au niveau des artérioles de la partie réticulaire du derme cutané. D'autres travaux sont venus peu après, notamment ceux de Benda, Aschoff, Bauer, Albrecht, Ceelen, Chiari, Poindecker, Reinhardt, Dabrowski, Kurt Nicol, Herzog, Jaffé, précisant la composition cellulaire et confirmant la spécificité de ces nodules. Leurs différentes étapes furent poursuivies concurremment par Dawidowski, Abrikossoff, etc.

En dehors de cette lésion nodulaire, bien connue aujourd'hui, dont l'ubiquité confirme le rôle primordial, il y en a d'autres, moins connues, ayant une topographie et des caractères différents. Par exemple, pour l'encéphale, on connaissait, en dehors des nodules de Fraenkel, depuis

(1) Pour la littérature, voir : DANIELOPOLU (D.) : *Le typhus exanthématique*, 1 volume, Bucarest, 1919 ; DANIELOPOLU (D.), LUPU (N.-G.), CRACIUN (E.) et PETRESKO (M.) : *C. R. Académie de Médecine de Roumanie*, séance du 28 avril 1936, et *Congrès français de Chirurgie*.

Spielmeyer, des proliférations gliales circonscrites : foyers en rosette, « Gliastern », « Gliastrachwerk » ; — le dernier fut trouvé également dans la fièvre typhoïde par Nissl et par Spielmeyer. Mais nous avons trouvé également dans d'autres tissus des proliférations locales qui résultent d'une lésion de même type que les proliférations névrogliques sus-indiquées.

Nous allons démontrer d'autre part que le caractère non destructif et résolutif de ces nodules est la raison majeure pour laquelle les symptômes si bruyants du typhus exanthématique s'effacent assez vite après la défervescence, les séquelles étant une rare exception et n'appartenant pas au cadre typique de la maladie.

Le but du présent travail est d'insister sur certaines *lésions interstitielles*, dues aux virus exanthématiques, qui n'ont pas un arrangement nodulaire, sans, toutefois être diffuses. Ce sont soit des *nodules lâches*, soit des *trainées cellulaires*. Disons tout de suite que ce type de lésions est étroitement apparenté aux lésions reconnues comme spécifiques du typhus exanthématique par plusieurs caractères. Il y a d'abord le siège vaguement périvasculaire au niveau des grands interstices ou bien autour des gros capillaires et des veinules, mais sans participation endothéliale et sans nécrose; et, ensuite, sa composition cellulaire est de même type : peu ou pas de lymphocytes et de leucocytes, la plupart des éléments étant d'origine locale. D'ailleurs, cliniquement, il n'y avait pas non plus de raison pour incriminer une autre infection.

Nos observations présentes, basées sur 6 cas succombés en 1935-1936, ont été confirmées sur 16 autres cas, matériel plus ancien (1922); que MM. Mironesco, Mamulea et Bazgan, chefs des services dont proviennent ces cas, veuillent bien recevoir nos remerciements.

Ce matériel a été fixé dans de la formaline du commerce à 1 : 4, ou bien dans des mélanges plus ou moins acides à base de chrome et de mercure. Inclusion à la paraffine pour les coupes en série, la congélation ayant été employée au préalable pour localiser les lésions, ainsi que pour certaines méthodes spéciales.

Dans la plupart de ces cas, il s'agit de sujets âgés de moins de quarante ans, 6 cas seulement sont plus âgés et leurs lésions furent interprétées séparément. De même, deux autres cas, qui avaient présenté des complications septiques (parotidite suppurée; abcès de la prostate avec cystite et pyonéphrose ascendantes suppurées). Notre matériel est donc très homogène comme âge, évolution clinique et provenance; cela est d'autant plus vrai qu'il s'agit de décès survenus de janvier à mars, alors que la maladie est la plus meurtrière et *paraît produite par un virus fixe* (Danielopolu), avec incubation de sept à huit jours et durée de la fièvre de quinze jours. Les décès surviennent d'habitude en pleine période

fébrile et très rarement pendant les douze premiers jours de l'apyrexie.

L'intégrité apparente des organes sur la table d'autopsie contraste fortement avec l'importance des lésions microscopiques. Ces dernières, par leur nombre et leur dissémination extrême, établissent le caractère septicémique de la maladie, et sont seules capables de confirmer le diagnostic clinique.

A. — LÉSIONS FOCALES DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE. — Rappelons d'abord brièvement les caractères de la lésion type de l'exanthématique. Il est bien établi que le nodule de Fraenkel prend son point de départ dans une lésion circonscrite de la paroi d'un pré-capillaire ou d'une artériole. D'habitude cette dernière est atteinte seulement sur une partie de sa circonférence, sur un secteur et non sur toute la circonférence ; la lésion n'en est pas moins totale par rapport à toutes les couches de la paroi vasculaire. C'est-à-dire : a) sa lumière est obstruée par des endothéliums desquamés, de rares leucocytes, du débris cellulaire ou amorphe : b) l'architecture de ces trois tuniques est bouleversée par une infiltration de « noyaux ronds », qui invadent également (c) l'atmosphère péri-adventitielle du vaisseau. En d'autres mots, la lésion destructive affecte surtout l'endartère et plus précisément sa couche endothéliale, tandis que l'espace péri-vasculaire est pratiquement libre de nécrose. Inversement, ce dernier offre une forte infiltration cellulaire, qui va diminuant vers le centre du nodule. On peut distinguer des nodules avec nécrose endothéliale et d'autres avec simple desquamation (Dawydowski).

Quant à la prolifération cellulaire, elle est la plus évidente là où il y a un maximum de destruction, c'est-à-dire parmi les endothéliums où l'on trouve d'assez fréquentes mitoses. Mais elle n'est pas moins active dans l'adventice, car la plupart des noyaux trahissent leur origine locale à partir des cellules conjonctives migratrices, qui s'y trouvent normalement. Comme ces dernières ont souvent une silhouette ovoïde et même fusiforme, on les confond souvent avec les fibrocytes, dont la participation est minime. Les fibrocytes ne participent d'une manière appréciable que dans les cas exceptionnels ayant présenté des lésions destructives ; une cicatrice fibreuse est tout aussi exceptionnelle.

Les leucocytes sont très peu nombreux, ce qui va de pair avec le caractère non destructif de la lésion ; mais leur participation est constante. Il y a moins de noyaux polymorphes que lymphocytaires. En plus des lymphocytes proprement dits, il y a leurs dérivés, les polyblastes lymphoïdes. Il y a aussi des plasmocytes. La plupart des éléments du nodule, y compris les polyblastes lymphoïdes, paraissent engendrés, d'après Fraenkel, par mobilisation et par prolifération locale à partir des éléments adventitiels et péri-adventitiels. V. Babes, Lichen, y trouvent

régulièrement des mastocytes, du moins au niveau des nodules cutanés, ce que nous n'avons pu confirmer.

C'est, en somme, une *thrombo-artérite* ou une *thrombo-capillarite* limitée, dont le premier stade est endothélial : prolifération et desquamation avec ou sans nécrose, et le deuxième consiste en une infiltration consécutive. Comme troisième stade, il y a soit une restitution totale,

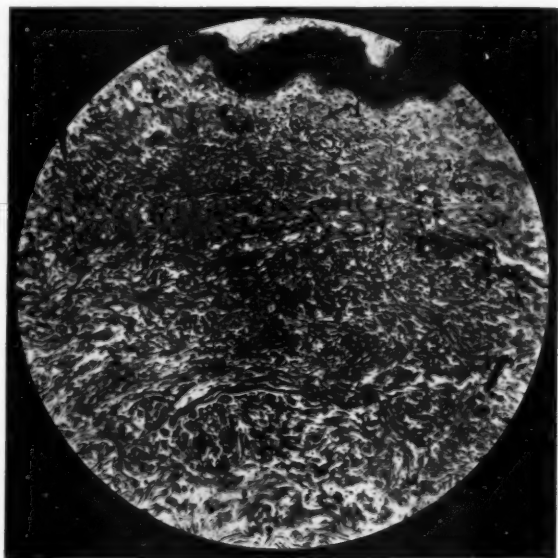


FIG. 1. — Nodules dermiques spécifiques (1) et manchons lymphocytaires non spécifiques (2).

soit une cicatrice définitive, selon le type de la lésion initiale. Dans le premier cas, les réactions proliférative et infiltrative l'emportent sur la destruction, laquelle est tellement réduite, que la *restitutio ad integrum* s'ensuit ordinairement sans faute. La tendance à la sclérose est peu marquée; les cicatrices sont minimales, non mutilantes et s'effacent rapidement. Cela est dû au fait que la lésion résulte surtout d'une agglomération de cellules conjonctives migratrices, histiocytaires, avec peu de participation fibroblastique. Dans le deuxième cas, il y a oblitération totale et cicatrice conjonctive définitive. Les nodules peuvent être peu

développés dans les cas à évolution rapide. Le nodule de Fraenkel est un granulome spécifique.

Tels sont les caractères des nodules de Fraenkel, et pour plus amples détails nous préférons renvoyer le lecteur aux publications de Fraenkel, Aschoff, Bauer, Ceelen, Benda, Schmorl, Nauwerk, Kyrle et Morawetz, Spielmeier, Marinesco et Craciun, Marinesco, Dowydowski, Lupu et

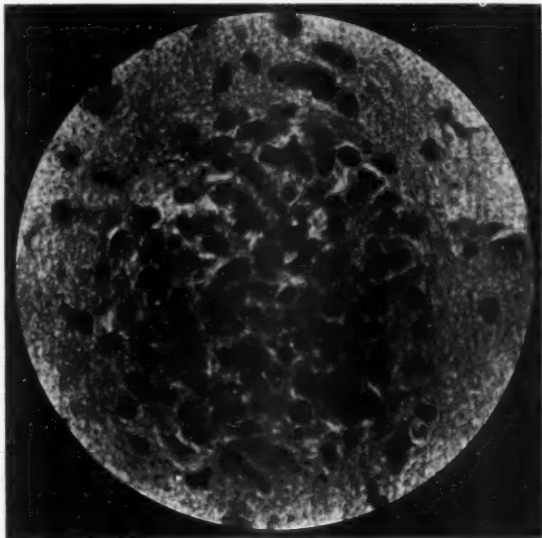


FIG. 2. — *Nodule encéphalique.*

1, noyau glial. — 2, lymphocyte. — 3, noyau plurilobé de neutrophile. — 4, noyau glial allongé. — 5, noyaux endothéliaux très pâles. — 6, débris nucléaires.

Petresco. Il ne faut pas les confondre avec de simples manchons lymphoplasmocytaires, qui ne sont pas spécifiques puisqu'on les rencontre dans différentes éruptions cutanées : fièvre typhoïde, rougeole, paratyphus, etc. Le diagnostic différentiel est facile; on trouve seulement des lésions exsudatives (œdème, neutrophiles, suffusions) dans la scarlatine, les septicémies puerpérales et autres, la fièvre récurrente, etc. (Cornil, Ranvier, Ewing, Fraenkel, Gruber, Benda, Ghon, Pick, Socin). C'est la prolifération endothéliale d'une part et adventitielle d'autre part qui est caractéristique pour le nodule de Fraenkel. Malgré leur nature histiocytaire

et polyblastique, les nodules rhumatiques de Meynet et d'Aschoff sont facilement différenciés par leur indépendance des vaisseaux et la présence des grandes cellules, parfois gigantes et plurinucléées, de type Aschoff. Dans les cas à évolution rapide, les nodules de Fraenkel sont surtout leucocytaires, ce qui les rend semblables aux lésions périvasculaires de la septicémie à méningocoques, d'après Benda.

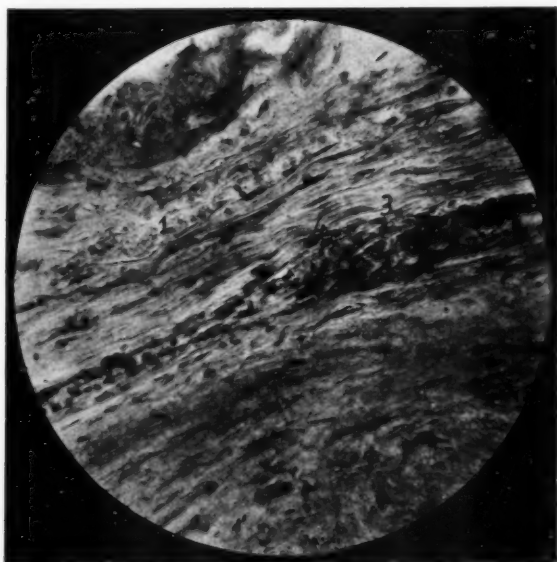


FIG. 3. — Nodule myocardique, partie fibreuse du septum interventriculaire.
1, veinule normale. — 2, artériole. — 3, nodule lympho-histiocytaire, avec (4) hémorragie.

Qu'il nous soit permis d'ajouter quelques observations sur les nodules de Fraenkel. D'abord en ce qui concerne leur *forme*. Si l'on compare les nodules d'un tissu à l'autre, on se rend facilement compte des variantes possibles. La forme typique est celle des nodules cutanés; lorsqu'ils sont localisés sur des pré-capillaires, la direction des faisceaux fibreux du derme commande leur silhouette effilée à bords parallèles, souvent avec renflement équatorial; leur étendue est assez considérable (fig. 1 et 3). C'est le *nodule fusiforme*. Il en est de même dans les tissus

fasciculaires, denses, dont les capillaires sont peu nombreux et assez rares; c'est le cas pour les troncs nerveux, la partie axiale des ganglions cranio-rachidiens ou végétatifs, les muscles allongés près de leur insertion tendineuse, les artérioles droites des pyramides rénales, celles des formations fibreuses lamellaires, comme la dure-mère, etc. Excepté pour le derme cutané (et buccal) et les tissus nerveux périphériques, les

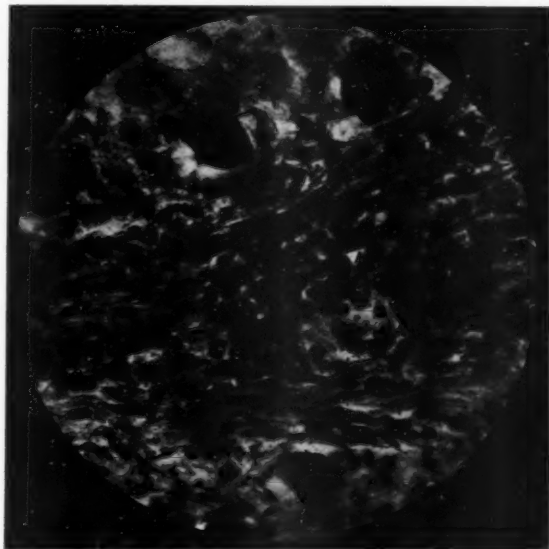


FIG. 4. — Nodule lympho-plasmocytaire dans la partie marginale du ganglion rachidien C8, situé à la bifurcation de deux capillaires.

nodules sont relativement rares. Plus le tissu est dense, résistant, plus les nodules s'aplatissent, mais sans être beaucoup plus étendus en longueur. Ils deviennent donc plus petits.

Les nodules situés sur des capillaires et des artérioles, surtout ceux du tissu nerveux central, sont d'habitude plus courts, ramassés, *globuleux* (fig. 2). On les trouve également dans la partie marginale des ganglions nerveux, au niveau des cellules neuronales (fig. 4). Les plus typiquement arrondis sont ceux de la substance nerveuse corticale. D'autres sont tangentiels et situés d'un seul côté de l'artériole, dans le derme ou ailleurs; on serait tenté de les considérer comme des formations récentes. Mais

puisqu'on les retrouve dans les cas succombés avant ou après le deuxième septenaire, leur aspect ne saurait indiquer aucunement leur âge.

Ces deux premiers types de nodules étant compacts, le troisième type est le *nodule lamelleux* du myocarde et le nodule *ramifié* ou *réticulé* des méninges molles. Dans ces deux derniers cas, les nodules sont situés sur le trajet des capillaires, particulièrement abondants dans le myocarde et les tractus lamellaires des lepto-méninges. L'infiltration cellulaire se fait dans les espaces interstitiels libres, soit tout autour des fibres myocardiques, comme des lamelles enroulées, soit dans les espaces réticulés du tissu méningé. Sur les coupes longitudinales, ces nodules apparaissent comme des infiltrations diffuses; leurs vraies nature et disposition n'apparaissent nettement que sur les coupes perpendiculaires sur la direction des fibres ou des lamelles. *Il en résulte que la forme et la disposition du nodule sont commandées par la disposition des vaisseaux d'une part et des voies de cheminement interstitiel d'autre part.*

Nous ferons remarquer ensuite qu'il est important d'appliquer méthodiquement les techniques spéciales, comme l'orcéine ou l'argent réduit, afin de mettre en évidence l'armature fibro-élastique des vaisseaux. De cette manière on peut se convaincre de la *surprenante intégrité des parois vasculaires*. Sans entrer maintenant dans plus de détails, disons seulement que :

a) Au niveau de l'exanthème simple, pour les artérioles, la limitante externe, lorsqu'elle est nettement différenciée, ne montre aucune atteinte notable ;

b) Par contre, l'échafaudage plus ou moins développé des lamelles élastiques de la tunique moyenne souffre des modifications plus importantes, à savoir une simple dilatation des espaces interstitiels, ou bien une désinsertion ou même une interruption des lamelles élastiques ;

c) La limitante interne peut être interrompue et détruite ; le plus souvent elle est simplement déplacée soit vers la lumière du vaisseau, soit en sens inverse. Dans ce dernier cas, il peut résulter une minuscule dilatation anévrysmale, que le nodule coiffe et entoure comme un bonnet. La guérison peut se faire sans interruption du transit vasal ;

d) Pour les petits et les gros capillaires, si le nodule est tangentiel au vaisseau, la limitante élastique peut présenter une remarquable continuité, même sur les coupes en série, tandis que de part et d'autre peuvent s'accumuler des cellules caractéristiques du nodule. Mais d'habitude, avec les nodules fusiformes en manchon, il y a pour les pré-capillaires et les capillaires une interruption totale avec obstruction totale et définitive ;

e) Lorsque l'exanthème est devenu pétéchiol, avec suffusions san-

guines, l'atteinte de l'armature élastique est plus importante, avec formation de brèche.

Il n'est pas moins important de préciser, à notre avis, que le contingent histiocyttaire à la genèse des nodules de Fraenkel est le plus important de tous; il en sera parlé plus loin en détail.

Nous ajouterons enfin que les VEINULES ne présentent pas l'intégrité

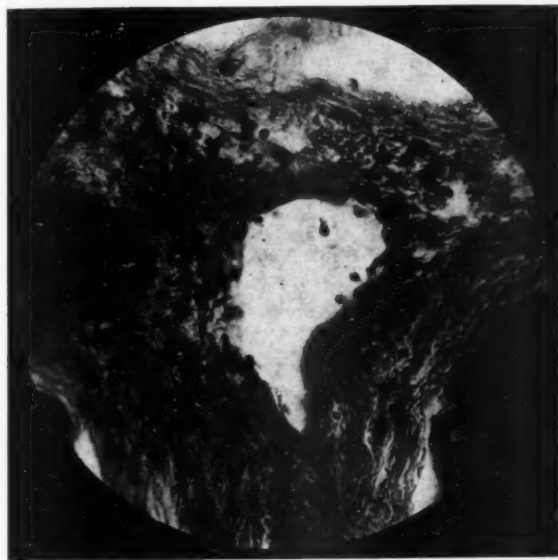


FIG. 5. — Montrant une infiltration péri-veineuse. Ganglion rachidien C8. Veinules dont les parois sont fortement infiltrées d'éléments lymphoïdes et histioides.

que laisseraient supposer le silence observé à ce sujet par la plupart des auteurs, excepté Reinhardt. Fraenkel mentionne seulement la présence de thrombus pariétaux partiels. Il est vrai d'ailleurs que leur lumière n'est jamais obstruée, et leur endothélium pratiquement normal, excepté une légère hyperchromie au niveau des thrombus. Mais la tunique moyenne et l'adventice sont souvent infiltrés de cellules lymphoïdes et de plasmocytes avec prédominance des histiocytes (fig. 5). De pareilles infiltrations discontinues, même sans formation de manchon, se trouvent également dans les ganglions nerveux et les différentes régions de l'en-

céphale, mais leur étendue et leur fréquence varient notablement. Une infiltration, formée de lymphocytes et de plasmocytes seulement, n'est pas spécifique (fig. 6).

Les veinules de la peau sont libres d'infiltration (Fraenkel). Celles de l'encéphale se comportent différemment (d'après Spielmeyer, Lizen, Reinhardt).

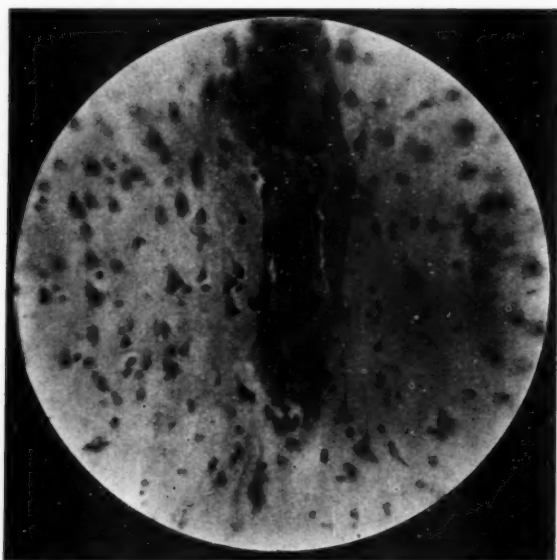


FIG. 6. — Veinule cérébrale avec infiltration lympho-plasmocytaire, sans nodule.

B. — LÉSIONS NON-FOCALES. — Retenons donc le caractère prolifératif des nodules de Fraenkel, qui constituent la lésion typique de la maladie. Mais en dehors de ces lésions nodulaires localisées sur les vaisseaux, il convient d'en signaler d'autres, ayant une localisation moins circonscrite et moins ordonnée, sans disposition focale.

Il faut envisager plusieurs cas particuliers, d'après les organes et les tissus. Nous allons cependant borner notre description à quelques tissus, particulièrement atteints par ce type de lésion.

Cliniquement, il y a été démontré qu'après le rhumatisme, le cœur est le plus souvent atteint dans le typhus exanthématique (Danielopolu).

Mais il s'agit surtout, disons-le tout de suite, de lésions interstitielles, nodulaires ou non, tandis que l'atteinte parenchymateuse est tout à fait superficielle et fugace.

Dans le MYOCARDE, ce sont parfois de simples *trainées péri-capillaires*, que les sections en série montrent totalement indépendantes des nodules (fig. 7). Lorsque ces trainées entourent toute la circonférence du capil-

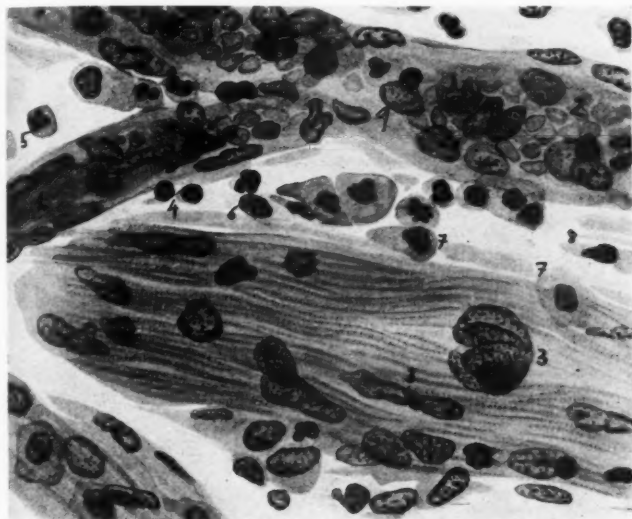


FIG. 7. — Cas décédé douze jours après l'apparition de l'exanthème.

1, capillaire et (2) capillaire veineux avec hyperplasie des éléments adjacents. — 3, hyperplasie des noyaux musculaires. — 4, lymphocytes. — 5, neutrophiles. — 6, histiocytes et (7) polyblastes histiocytaires. — 8, cellules interstitielles en hyperplasie et mobilisation. — 9, noyaux péri-vasculaires projetés sur l'aire vasculaire.

Ce dessin montre la réaction hyperplasique et l'infiltration diffuse des interstices myocardiques, ainsi que la réaction hyperplasique des noyaux musculaires, mais sans lésions dégénératives des fibres myocardiques.

laire, il en résulte un *manchon* plus ou moins dense et continu, et dont l'épaisseur comprend rarement plus de deux rangées cellulaires. Mais les cellules adventitielles incriminées par différents auteurs *sont en réalité de véritables éléments histiocytaires*, vu leurs noyaux clairs, assez polymorphes, ovoïdes ou arrondis, plus colorables et plus petits que ceux des fibrocytes à chromatine assez finement divisée, avec un ou deux nucléoles

et plusieurs pseudo-nucléoles, la membrane nucléaire étant très mince, nettement apparente, de contour plus ou moins régulier. Leurs noyaux ovoïdes les ont fait souvent prendre pour des fibrocytes; mais leur indépendance actuelle et tardive, par rapport aux fibres collagènes, montre qu'il s'agit de simples histiocytes. D'ailleurs quelques rares inclusions phagocytaires, se trouvant dans des éléments fusiformes, plaident dans le même sens. La nature histiocyttaire des cellules qui composent le



FIG. 8. — Montrant l'hyperplasie histiocyttaire, ainsi que leur mobilisation et leur invasion dans les capillaires; cas décédé quinze jours après l'apparition de l'exanthème.

1, capillaire veineux, bordé par son endothélium vu de profil (2) et de face (3), à travers lequel s'insinuent des éléments histioides à cytoplasme spumeux (3), ou homogène (4), de tous points identiques à des éléments interstitiels. — 5, fibrocyte. — 6, grosse cellule à noyau riche en chromatine dense et cytoplasme basophile, rappelant les cellules sanguines dites d'irritation. — 7, noyau musculaire. — 8, capillaire normal, avec un élément histioïde adjacent hypertrophié et mobilisé. — 9, polyblaste lymphoïde à noyau plasmocytaire.

nodule de Fraenkel nous paraît très importante pour leur interprétation.

Le cytoplasme en est faiblement acidophile, homogène, ou par contre, basophile et très vacuolisé. Ces éléments prédominent nettement sur les lymphocytes et leurs dérivés, c'est-à-dire sur les plasmocytes et sur les polyblastes lymphoïdes. Ces derniers présentent un noyau relativement petit, riche en chromatine grumeleuse, sans membrane nucléaire ni

nucléole apparents; leur cytoplasme est vaguement cuboïdal ou arrondi, ovoïde ou même fusiforme, mais toujours peu abondant, basophile (parfois amphophile), homogène et ne contenant que très rarement de rares vacuoles. Il y a des intermédiaires entre les histiocytes et les polyblastes lymphoïdes, ce qui paraît plaider pour la formation de ces derniers à partir des cellules adventitielles de Marchand. Des leucocytes à noyaux

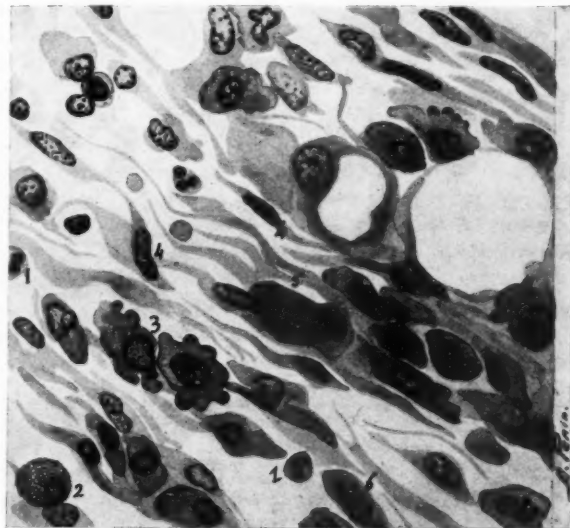


FIG. 9. — (Même cas que fig. 10.) Réaction histiocyttaire et myocytaire diffuse sous-épicardique.

1, neutrophiles. — 2, éosinophile à noyau plasmocytaire. — 3, histiocytes amorphes. — 4, fibrocytes. — 5, histiocyte en mitose. — 6, histiocytes hypertrophiés.

polymorphes y sont également présents, mais en petit nombre. On y trouve encore des *cellules myocytaires* (Anitschkow).

Cette infiltration mise à part, l'aspect du tissu musculaire est parfaitement normal dans la plupart des régions examinées. Les *capillaires* véhiculent un nombre variable d'éléments nucléés : neutrophiles, lymphocytes, éléments monocytoïdes. Il n'y a pas de thromboses et les cellules endothéliales paraissent normales, mais on y trouve parfois des éléments à caractères soit plasmocytaires, soit histiocytaires. Dans le premier cas, il y a soit des plasmocytes typiques, soit des cellules rap-

pelant les grandes cellules d'irritation, à cytoplasme très basophile et homogène. Dans le deuxième cas, on peut trouver dans les capillaires et les veinules des éléments à cytoplasme très vacuolisé, de tous points semblables à des éléments extra-vasculaires. Ce sont donc, dans les deux cas, des éléments histiogènes ayant envahi les capillaires, et quelques-uns de ces éléments sont surpris en train de traverser la paroi des capillaires (fig. 8).

Au niveau de l'ÉPICARDE, où les espaces interstitiels sont plus lâches, on constate une abondante *mobilisation* cellulaire (fig. 9). A l'état de repos, les *histiocytes* ont un cytoplasme ramassé ou fusiforme, selon les interstices; les éléments mobilisés présentent souvent un contour amiboïde et plurilobulé. Le cytoplasme reste acidophile et homogène; parfois des *mitoses* ou des amitoses. D'où il résulte des groupes isogénétiques de deux ou quatre éléments. Les fibrocytes paraissent parfois turgescents, mais leur densité n'est pas accrue. Les neutrophiles sont rares; les mastocytes, absents; les éosinophiles très rares, avec parfois noyau plasmocytaire. Les *myocytes* sont également présents en nombre parfois assez grand. Quelques *lypocytes* montrent une réaction discrète, mais certaine; il y a deux ou trois noyaux autour de la même vésicule graisseuse avec un cytoplasme plus chromophile et plus étendu qu'à l'état normal. Mais l'espace vésiculaire lui-même reste libre.

Dans nos préparations, nous n'avons pas rencontré de nodules vasculaires au niveau du tissu lâche de l'épicaarde, mais l'adventice des artérioles et des veinules est souvent infiltré.

Au niveau de l'ENDOCARDE, il y a parfois une infiltration nodulaire plus ou moins bien limitée, formée de *cellules lymphoïdes* ou *histioïdes*. Les premières peuvent prédominer et leur noyau fortement coloré les fait ressortir nettement. Il y a toutes les variantes entre le petit lymphocyte du sang circulant, le polyblaste avec noyau lymphocytaire, celui avec noyau clair (rond, excavé ou fripé) histioïde. Quant aux histiocytes, leur prolifération est manifeste, tandis que les fibrocytes réagissent peu ou pas du tout, ce qui doit être attribué à l'absence de destruction de la trame fibrillaire du stroma, ainsi que de toute destruction bien définie. Il est intéressant de constater que les cellules *endothéliales* deviennent plus chromophiles et turgescentes et qu'elles sont irrégulièrement espacées: on peut trouver des noyaux très rapprochés comme venant de se séparer, ou bien très éloignés. Ces variations plaident pour une destruction endothéliale avec régénération secondaire, sans perte de continuité de l'endocarde et selon un rythme aigu.

Il s'agit, par conséquent, de nodules bien limités vers la surface libre de l'endothélium qu'ils recouvrent en faisant saillie vers les cavités cardiaques; par contre, leur limite profonde est moins nette, l'infiltration

diminuant graduellement de densité. Nous n'y avons pas trouvé de noyaux myocytaires (voir *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122).

Malgré l'absence de limite nette vers la profondeur, cette lésion sous-endocardique appartient nettement au type nodulaire; sur coupe, c'est pour ainsi dire la moitié d'un nodule de Fraenkel avec sa nécrose endothéliale et sa réaction lympho-histiocytaire sous-jacente. Dans la scarla-

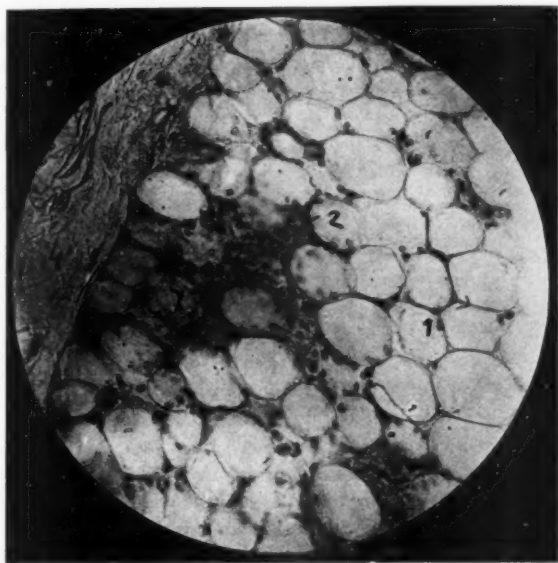


FIG. 10 — *Lipogranulomatose sous-cutanée.*

1, noyau lymphocytaire. — 2, lymphocytes et polyblastes lymphocytaires.
— 3, histiocyte. — 4, faisceau fibreux profond.

tine Fahr avait noté des proliférations limitées, ou plus diffuses, de l'endocarde, et s'était prononcé pour leur spécificité.

Au niveau des *muscles striés*, la réaction diffuse est sensiblement la même qu'au niveau du myocarde, mais beaucoup moins prononcée.

LES TISSUS CONJONCTIFS LACHES SOUS-CUTANÉ, SOUS-PÉRITONÉAL, PÉRIRÉNAL, peuvent présenter des lésions *infiltratives* et *prolifératives* assez nettes, situées à quelque distance et indépendamment des nodules (fig. 10). Les espaces situés entre les vésicules graisseuses sont infiltrés de lymphocytes, de plasmocytes et polyblastes lymphoïdes mêlés, en des propor-

tions variables, aux cellules histiocytaires mobilisées et proliférées. Les lymphocytes sont également en prolifération et le contour vésiculaire est richement noyauté.

Au niveau de l'ÉPIPLOON, nous n'avons pas trouvé de nodules de Fraenkel. Les *manchons* péri-vasculaires y sont assez fréquents, ainsi que les *trainées lâches et discontinues* avec *histiocytes*, plus nombreux que les lymphocytes et leurs dérivés.

Dans tous ces cas et par rapport à l'atmosphère conjonctive du myocarde, la réaction est beaucoup moins marquée et beaucoup moins polymorphe.

Malgré la vaso-dilatation parfois extrême, il n'y a que très rarement de suffusions sanguines; et les destructions tissulaires sont totalement absentes. Il s'agit donc d'un processus discret de *lipogranulomatose* proliférative et infiltrative *primaire*, à ses tous premiers stades.

Ordinairement ces lésions sont si légères et si fugaces, qu'elles évoluent sans histoire clinique. Elles peuvent s'exagérer cependant. En effet, à la suite de Schujenikoff, différents auteurs russes ont signalé des lésions sous-cutanées encapsulées, sous forme de nodules multiples disséminés, avec petits kystes entourés de syncytia résultés par proliférations lymphocytaires. Ces lésions furent interprétées d'abord comme une lymphangite chronique proliférante et ectasique; ensuite, par Dawydowski, comme « artefacts thérapeutiques », résultant des injections d'huile camphrée; — ce sont en réalité des lésions de *lipogranulomatose* primaire, reconnues comme telles par Garschin, Lauer, Abrikossoff. Mais il n'est pas exclu que de pareilles lésions soient dues également à des troubles trophiques, tellement marqués chez des malades ordinairement dans un état de misère physiologique aussi avancée que les exanthématiques. On sait, en effet, qu'à la suite d'un amaigrissement avancé, après l'inanition, ou les déséquilibres alimentaires très marqués, il peut apparaître une lipogranulomatose primaire et endogène tout à fait caractéristique. Le fait est qu'une pareille complication *tardive* du typhus exanthématique n'a pas été observée par d'autres auteurs.

Dans le FOIE, les lésions intra-lobulaires sont différentes de celles situées au niveau des *espaces portes*.

Dans ce dernier cas, on trouve d'habitude que les fibres collagènes sont séparées par une forte infiltration cellulaire, réalisant l'aspect d'un vaste nodule occupant tout l'espace porte. Mais il convient de préciser que le plus souvent ce n'est pas un vrai nodule, puisque les vaisseaux y sont parfaitement normaux. De sorte que le caractère *pseudo-nodulaire* de cette lésion lui est conféré par l'exiguïté et les limites bien définies de ces carrefours interlobulaires. On y trouve des lymphocytes, des polyblastes lymphoïdes, des plasmocytes, de rares histiocytes et neutrophiles

(fig. 11). Nous n'y avons presque jamais rencontré de suffusions sanguines, et très rarement des *nodules* de Fraenkel avec thrombose vasculaire.

Il en résulte que la lésion péri-portale du typhus exanthématique correspond le plus souvent à la lésion non focale.

Il n'en est pas de même pour la lésion *hépato-lobulaire* (fig. 12). L'hyperhémie y est constante et très marquée, les capillaires étant gorgés de sang, surtout dans le territoire central. Beaucoup plus importante est la réaction des cellules de Kupffer, lesquelles montrent une tuméfaction et une hyperchromie de leur cytoplasme, devenu ainsi beaucoup plus apparent. On y trouve des vacuoles à contenu varié : simple sérosité,

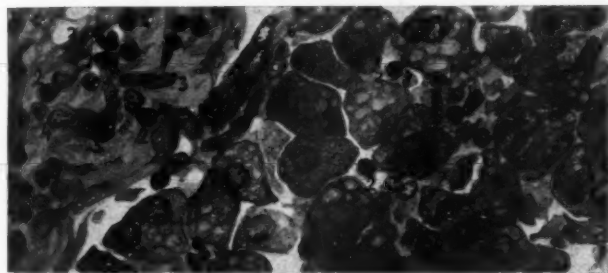


FIG. 11. — *Pseudo-nodule portal.*

1, canal biliaire. — 2, 2', lymphocytes et plasmocytes. — 3, fibrocytes. — 4, histiocytes. — 5, polyblastes. — 6, capillaires normaux. — 7, cellules de Kupffer hypertrophiées.

gouttelettes graisseuses ou inclusions phagocytaires. Le noyau subit le même processus de réactivation, avec chromicité augmentée, taille plus petite, chromatine plus condensée; il y a parfois des noyaux de taille sensiblement égale. Cette réaction cellulaire aboutit soit à la desquamation, soit à la pycnose acidophile homogène du cytoplasme, soit à la caryolyse.

Ces lésions des cellules de Kupffer peuvent affecter des capillaires normaux ou bien des capillaires thrombosés. Dans le premier cas, c'est une *simple réaction desquamative*; dans le deuxième cas, il en résulte un *nodule de Fraenkel*. A vrai dire, c'est un nodule atypique, si on le compare avec ceux des téguments du cerveau, mais qui n'en contient pas moins les éléments essentiels : desquamation endothéliale, thrombose, infiltration lymphocytaire et fuso-cellulaire, avec rares leucocytes neutrophiles. Vu la ténuité des parois capillaires, ainsi que les conditions

circulatoires locales, la composante hémorragique y est très accentuée. C'est en somme une thrombo-capillarite hémorragique, de tout point analogue à celle des nodules de Fraenkel localisés ailleurs. Le même type d'endothélite desquamative et parfois thrombosante se retrouve d'ailleurs dans les tissus où la répartition capillaire est sensiblement la même, comme la surrénale et l'hypophyse antérieure.

Il en résulte que le foie des exanthématiques peut présenter : a) des

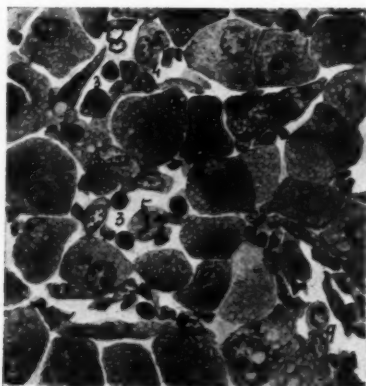


FIG. 12. — Montrant la réaction des cellules de Kupffer.

- 1, cellules hépatiques à deux noyaux. — 2, idem, avec nombreuses vacuoles dans le cytoplasme et même dans le noyau. — 3, petits et gros lymphocytes. — 4, jeune neutrophile. — 5, formes monocytoides. — 6, cellule de Kupffer hypertrophiée. — 7, idem, avec enclave phagocytaire. — 8, idem, à deux noyaux et cytoplasme spumeux. — 9, groupe de cellules isogénétiques, dont une garde les caractères d'une cellule de Kupffer, tandis que l'autre paraît prête à se libérer.

nodules artériolaires dans les espaces portes; b) des nodules capillaires, en plein lobule; c) une infiltration portale, lymphoplasmo-histiocytaire; d) une réaction proliférative et desquamative des cellules de Kupffer.

Rappelons le fait que les parasites du typhus exanthématique, les *Rickettsia prowaczeki*, y ont été mis en évidence par Kuczynski pour le virus européen, et par Wolbach, Tood et Palfrey pour le virus du typhus mexicain et pour celui des Montagnes Rocheuses. Insistons sur la variabilité des lésions hépatiques dans notre matériel, si homogène pourtant comme clinique et épidémiologie. Nous n'insisterons pas sur les lésions épithéliales qui consistent en état vacuolaire avec ou sans stéatose,

allant jusqu'à l'intumescence trouble par altération albumineuse. Pareilles altérations ne dépendent pas des lésions vasculaires.

L'appoint *histiocytaire* à l'infiltration de la muqueuse GASTRO-INTESTINALE est relativement peu important par rapport au contingent *lymphocytaire*. Les cellules conjonctives réticulaires n'y paraissent pas très influencées. Enfin, les *formations lymphatiques*, follicules isolés ou plaque de Payer, sont plutôt diminuées d'étendue et ne montrent pas de centres clairs, mais les grands et les moyens lymphocytes en état de mitose n'y sont pas très rares. La réduction quantitative des formations lymphatiques de l'intestin ou de la rate, comme nous allons le voir tout de suite, ne signifie donc pas une atrophie proprement dite, étant donné la présence de ces mitoses. Les *manchons* lympho-polyblastiques péri-vasculaires y sont présents comme dans tous les organes. Enfin, la *réaction sous-séreuse* est moins étendue et affecte surtout les cellules *histiocytaires*. Même à l'autopsie, les formations lymphatiques de l'intestin sont peu apparentes (Murchison, Peacock, Gerhard).

Dans la RATE, en dehors d'une forte hyperhémie et d'une forte réduction quantitative de la *pulpe blanche*, il y a une *réaction endothéliale* très importante. Cette dernière est localisée sur le revêtement des capillaires sinusoides; il y a *prolifération* avec *mitoses* et *desquamation* laissant libres dans la lumière vasculaire de grands éléments à noyaux et cytoplasme fortement colorés. Parfois on trouve de ces éléments surplombant la lumière vasculaire, sur le point de se détacher; leur cytoplasme est parfois irrégulier et vacuolaire, mal défini.

Nous n'avons pas trouvé de thrombose capillaire dans la rate, comme dans le foie, mais sa réaction endothéliale est de la même qualité que celle des cellules de Kupffer.

Les *nodules* de Fraenkel se localisent sur les artères pénicillées et présentent les caractères connus. Enfin, il y a dans l'adventice de gros vaisseaux et dans les cloisons fibreuses des trainées *lymphocytaires* et *polyblastiques* assez nombreuses.

Les histiocytes prennent également une part très importante à la réaction des MÉNINGES MOLLES. A part l'hyperhémie, les suffusions, — et la xanthrochromie du liquide qui s'ensuit (Danielopolu), — il y a une forte infiltration cellulaire. On y trouve des cellules rondes (Albrecht) provenant, du moins en partie, des cellules sous-endothéliales qui prolifèrent, infiltrent les espaces lâches et traversent la couche endothéliale, en prenant soit les caractères des macrophages, soit ceux des cellules d'irritation, à cytoplasme très basophile et plus ou moins proche des plasmocytes typiques (Licen). La réaction cellulaire du liquide tellement forte (Danielopolu), est spécifique comme cytologie (Cantacuzène), et redevable en grande partie à ces éléments histiocytaires et plasmacy-

toïdes. Ces derniers forment d'ailleurs des manchons péri-vasculaires ; mais il y a aussi un épaississement des lamelles avec prolifération des éléments fixes (Marinesco), les endothéliums vasculaires montrent les altérations connues : tuméfaction cellulaire et nucléaire, production de macrophages variable d'après la région (Lupu et Petresco).

Suivant nos observations, la *macrophagie* est en rapport avec l'abondance des suffusions sanguines, ces dernières variant elles-mêmes selon la gravité de l'infection d'un cas à l'autre. Ces macrophages doivent leur origine à la mobilisation et à la prolifération des cellules *histiocytaïres*. Ces éléments peuvent faire une double évolution : soit vers le *plasmocyte* plus ou moins typique, soit vers le macrophage. Le premier de ces types cellulaires est le plus apte à passer dans le liquide, modifiant ainsi sa figure cytologique. Par contre, les fibrocytes ne participent pas de manière appréciable à la réaction tissulaire des méninges.

*
**

L'ÉVOLUTION des lésions prolifératives et infiltratives est partout la même. *Qu'il s'agisse de lésions focales ou non focales, il y a d'abord un éclaircissement progressif.* Comme il n'y a que peu ou pas de détritits, les hémorragies mises à part, la détersion se fait rapidement, soit par cytolyse, soit par émigration. Dans les vieux nodules, chez les malades morts en défervescence, on trouve de nombreuses poussières chromatiennes libres résultées par nécrobiose secondaire. Il y a des macrophages, et la texture du noyau est plus lâche, les noyaux étant plus espacés, et plus ou moins pycnotiques, lorsqu'il s'agit de polyblastes. A ce stade on rencontre souvent, appendus à un seul vaisseau, des nodules relativement grands, qui doivent leur taille à l'émigration des cellules marginales. D'autres éléments histiocytaïres ou lymphoïdes s'engagent dans les vaisseaux comme nous l'avons vu ; ceci doit représenter un moyen de détersion très efficace pour les cellules les plus mobiles comme les lymphocytes et les neutrophiles, qui forment d'ailleurs souvent à elles seules toutes les infiltrations péri-vasculaires. Excepté l'effacement pur et simple, il y a, dans d'autres cas, une minime cicatrice fibreuse, — ou gliale, dans l'encéphale.

Les infiltrations et proliférations non focales s'effacent assez rapidement après le troisième septenaire ; il en subsiste quelques polyblastes lymphoïdes ou histiocytaïres. Par contre, comme on le sait, les nodules de Fraenkel peuvent persister jusqu'à cinquante-trois jours.



RÉSUMÉ ET DISCUSSION. — *Les nodules de Fraenkel ne constituent donc pas la seule lésion spécifique de cette maladie; il y a de plus des lésions non focales, soit péri-vasculaires, soit interstitielles. Toutes ces lésions ont en commun l'absence ou le peu de participation leucocytaire neutrophile, — leur caractère prolifératif étant le plus marqué, — ainsi que leur peu de tendance à la fibrose; la guérison est d'habitude totale et assez prompte.*

Ces lésions se localisent avec prédilection sur les artérioles, sur les pré-capillaires et les capillaires; mais les veinules n'en sont pas exemptes. Autant dire que la fréquence et la distribution des nodules dépendent des conditions vasculaires propres à chaque tissu. D'où il découle des variations morphologiques importantes.

La seule lésion nécrotique qui s'y trouve affecte l'endothélium vasculaire ou l'endartère en totalité; l'hémorragie (per rhexin), est purement mécanique.

Les cellules endothéliales montrent, en plus de la nécrose, une lésion caractéristique, la *desquamation*, qui est partout la même, dans les téguments comme dans l'encéphale. Celle des cellules de Kupffer a été maintes fois indiqué dans le typhus exanthématique. Nous avons insisté à ce sujet surtout pour en montrer l'identité avec ce qui se passe dans la rate ou dans les surrénales d'une part, et dans tous les capillaires d'autre part. Ces derniers sont également atteints de nécrose, de desquamation et de prolifération dans tous les organes et les tissus. *Le nodule de Fraenkel n'est qu'un épiphénomène de cette endothélite desquamative.*

Nous avons montré quelle variation peuvent présenter les conséquences de cette dernière selon : 1° la *structure du vaisseau affecté*; 2° la *texture du tissu*; 3° les *voies de cheminement* et, naturellement, 4° selon la *virulence* de l'infection.

Les capillaires présentent le plus souvent des nodules fusiformes avec thrombose totale et cicatrice finale, tandis que les artérioles présentent le plus souvent un nodule tangentiel avec thrombose partielle et guérison complète. Les veinules ne présentent qu'une infiltration adventitielle. De plus, lorsqu'il s'agit de simples lésions non focales (sans lésions endothéliales concomitantes), on trouve plutôt des histiocytes autour des capillaires, et des lymphocytes et leurs dérivés autour des artérioles.

Il y a de grandes différences d'un tissu à l'autre : les nodules hépatiques intra-lobulaires sont plutôt hémorragiques, ceux des troncs nerveux sont surtout lymphocytaires et infiltratifs; ceux de l'endocarde sont

riches en histiocytes et polyblastes lymphoïdes, tandis que ceux du myocarde et de la peau offrent d'habitude l'aspect mixte. Enfin, dans le rein l'infiltration est surtout lympho-leucocytaire et hématique, tandis que dans l'encéphale la réaction est plutôt névroglique.

Le fait essentiel reste l'atteinte endothéliale, et le plus ou moins de nécrose de la paroi vasculaire avec, comme conséquence, le plus ou moins de blocage circulatoire, de thrombose. Mais si cette dernière ne se fait pas d'habitude dans les sinusoides de la rate, c'est, paraît-il, pour des raisons mécaniques, ces capillaires étant particulièrement larges. Par contre, dans le foie et la surrénale, les capillaires sont moins aptes à la distension, la texture tissulaire la maintient sur place avec plus de fermeté et les thromboses en sont d'autant plus favorisées. D'autre part, *l'étendue de l'hémorragie dépend de l'état de la paroi vasculaire, de même que l'étendue et la qualité de la réponse cellulaire dépend de la richesse en histiocytes du stroma local, ainsi que de ses voies de cheminement.*

Un excès de virulence favorise l'afflux des leucocytes neutrophiles et les suffusions hémorragiques.

Il est courant de souligner, depuis quelque temps, l'IMPORTANCE DE LA RÉACTION RÉTICULO-ENDOTHÉLIALE dans différentes maladies. La même question peut se poser pour le typhus exanthématique, mais il est bien difficile de donner déjà une réponse ferme.

Si on se rappelle les différents tableaux que nous avons tâché d'indiquer brièvement, il paraît que : 1° *La réaction endothéliale est obligatoire et constante*, parce que le virus est véhiculé par le sang. Si les cellules de Kupffer participent à cette lésion, ce n'est pas de par leur dignité réticulo-endothéliale, mais tout simplement grâce à leur situation en bordure du courant sanguin virulent. Il en est de même pour la rate, les surrénales ou l'hypophyse. — On s'attendrait à de plus fortes lésions dans le glomérule rénal, mais le virus laisse moins de traces au niveau de ce premier barrage capillaire qu'il ne le fait pour le deuxième barrage, représenté par les capillaires du parenchyme et des canaux droits (fig. 13). — Les conditions qui régissent la localisation des nodules sont multiples; en dehors du facteur mécanique, il doit y en avoir d'autres. Par exemple, les nodules sont pratiquement absents de l'épiploon, la capsule rénale, le mésentère, tandis que les manchons cellulaires y sont assez fréquents. Par contre, dans le myocarde, il y a de nombreux nodules et moins de manchons.

2° *La réaction réticulaire est nulle*, si on s'en prend aux cordons de Billroth dans la rate, aux cellules réticulaires des corpuscules de Malpighi et d'autres formations lymphoïdes. Le typhus exanthématique (sans complications septiques) ne produit pas, d'après nos observations, de ces gros centres clairs irritatifs qui soulignent aussi bruyamment d'habitude

d'autres toxi-infections beaucoup moins alarmantes comme allure clinique.

On serait tenté d'incriminer une vraie sidération des moyens de la défense, étant donné la famine, la fatigue extrême, l'épuisement physique et moral, précédant et aggravant cette maladie de misère et de guerre. Mais les observations de Danielopolu montrent d'une manière indubitable qu'il n'y a pas de sidération d'emblée. Ce fait est particulièrement saillant chez les malades gravement intoxiqués, lesquels montrent une forte leu-

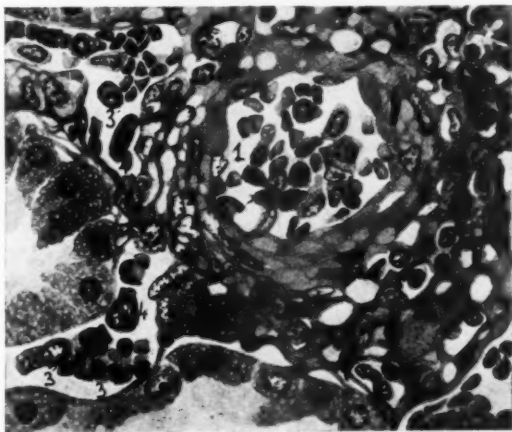


Fig. 13. — Artère rénale (1) avec thrombose partielle et infiltration de l'adventice (2). — 3, capillaires ectasiés contenant des lymphocytes (3'), des plasmocytes (3''), des éléments histioïdes (3'') et des cellules d'irritation (4).

cocytose avec de nombreux leucocytes monocytoïdes; plus l'état est grave et plus ces réactions sont marquées, leur retour graduel à la normale indiquant le plus souvent la guérison. D'après les observations de Danielopolu, il y a donc chez les malades gravement atteints non seulement une myélose absolue avec lymphocytose absolue, mais ce qui est extrêmement caractéristique, une réaction monocytoïde sanguine relative et absolue d'une constance telle qu'elle peut servir de base à un leuco-diagnostic et à un leuco-pronostic de la maladie, et même à un contrôle du traitement anti-toxique.

3° La réaction histiocyttaire est constante au niveau de la peau, des méninges, du cœur, du poumon, de l'intestin. Les nodules de Fraenkel contiennent peu de leucocytes neutrophiles et relativement peu de lym-

phocytes. Ce sont les noyaux clairs et assez polymorphes qui prédominent, attribuables à l'endothélium vers l'intérieur du nodule et, à l'extérieur du nodule, aux cellules adventitielles.

Ce dernier terme doit être pris dans le sens de Félix Marchand. Ce n'est pas une désignation topographique, mais morphologique ; il faut entendre sous ce nom des cellules conjonctives dites indifférentes, immo-

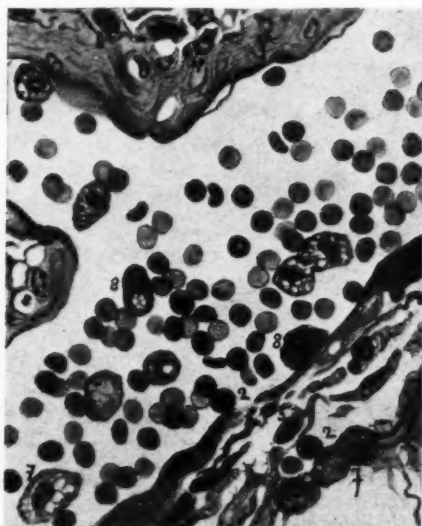


FIG. 14. — Confluence artérielle dans le poumon avec passage dans le torrent circulatoire d'éléments tissulaires.

1, endothélium. — 2, petit lymphocyte. — 3, polyblaste à cytoplasme spumeux et noyau plasmocyttaire. — 4, polyblastes histiocyttaire et (5) lymphocyttaire. — 6, polyblaste lymphocyttaire en division directe. — 7, polyblaste histiocyttaire à cytoplasme spumeux. — 8, idem, à noyau pyknotique.

biles, mais facilement mobilisables, qui ne sont pas fibroblastiques. Ces éléments sont aptes à l'amiboïsme, à la phagocytose, à la coloration vitale; ce sont des histiocytes. Il y a très peu d'enclaves grasses, soit dans les cellules de Kupffer, soit dans les polyblastes histioïdes.

Si leur participation aux nodules de Fraenkel ne fait pas de doute, ils fournissent d'autre part tous les éléments presque des lésions non focales des différents tissus et surtout du myocarde et des méninges. Ils peuvent même envahir les capillaires du poumon (fig. 14) et du cœur

(fig. 8), où nous les avons trouvés. Ils sont donc capables de modifier la formule leucocytaire, leurs aboutissants étant des éléments monocytoïdes ou les cellules basophiles d'irritation, de type Türk.

La *réaction lymphocytaire* proprement dite est assez faiblement proliférative au niveau des tissus lymphopoïétiques, étant donné les mitoses; mais en même temps il y a une réduction quantitative. Cela ne veut pas dire nécessairement une atrophie, mais plutôt une émigration très abondante. Il y a, en effet, une lymphocytose absolue dans le sang et lymphocytose absolue relative dans les tissus où l'on trouve des lésions purement focales sus-indiquées.

Quant à la *réaction myéloïde*, elle ne se traduit que par une hyperplasie modérée au niveau de la moelle osseuse, une augmentation absolue des éléments correspondants dans le sang périphérique, et ce qui est très important, avec une faible et inconstante déviation à gauche.

EN CONCLUSION, il est bien établi que le virus exanthématique engendre une lésion focale, le nodule de Fraenkel, et des lésions non focales. Nous pensons qu'il y a des caractères qui démontrent le caractère spécifique des lésions interstitielles, autres que le nodule de Fraenkel, c'est-à-dire des lésions non focales (infiltrations péri-vasales et proliférations diffuses).

Les variations de forme et de composition subies par les nodules de Fraenkel d'un tissu à l'autre, soulignent clairement le fait qu'ils doivent leurs cellules à un contingent local, autochtone, qui est au moins aussi important que le contingent leucocytaire, hématogène.

Le moment primordial, dans la genèse du nodule de Fraenkel, réside dans l'endothélite desquamative et thrombosante systématique des petits vaisseaux. On a trouvé cette même lésion dans les capillaires lobulaires du foie; nous l'avons retrouvée avec formation de nodules atypiques hépato-lobulaires. Cette même lésion, nous l'avons notée aussi dans la rate, où elle ne produit plus de thrombose, mais une simple desquamation endothéliale. Nous avons observé que les histiocytes participent largement, et plus que d'autres cellules, à la genèse des nodules de Fraenkel.

Cette endothélite desquamative, périphérique ou viscérale, produit des éléments lymphoïdes et monocytoïdes qui se mélangent aux autres éléments nucléés du sang, étant capable de modifier, par conséquent, la figure leucocytaire.

Il y a de même des éléments histiocytaires plus ou moins évolués qui envahissent le torrent circulatoire *au moins* dans le myocarde et le poumon, où nous les avons observés. Ce mécanisme, invoqué pour d'autres conditions pathologiques, nous paraît démontré dans le typhus exanthématique.

L'histiocytose sanguine n'est que la conséquence d'une histiocytose

tissulaire tellement étendue qu'elle revêt, à notre avis, une importance diagnostique tout aussi grande que l'endothéliose. Nous attribuons aux histiocytes une partie, au moins, des noyaux clairs des nodules de Fraenkel. Une part beaucoup plus grande leur revient, d'après nos observations, dans la formation des manchons péri-vasculaires, des trainées et proliférations diffuses, observées dans le myocarde, les méninges et différents autres tissus.

Tandis que la réaction endothéliale, systématisée, généralisée et si particulière nous paraît, dans un certain sens, obligatoire pour toutes les catégories de cellules endothéliales vasculaires, la réaction histiocyttaire nous paraît autrement fine et caractéristique, survenant ainsi pendant une pyrexie aiguë d'allure tellement vive.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRIKOSOFF (A.) : *Zlb. allg. Path.*, 1926, 38; *Verh. z. path. Gesell.*, 1929, 24, 57.
 ALBRECHT : *Oster. Sanitätsw.*, 1915, n° 36-38.
 ASCHOFF (L.) : *Med. Kl.*, 1915, 29°.
 BAUER (EDW.) : *Münch. Med. Woch.*, 1916, 541, 1243.
 BENDA (C.) : *Ibid.*, 1916.
 BORREL, CANTACUZÈNE, JONESCO-MIHAIEȘTI et TUPA : *C. R. Soc. Biol.*, 1919, 82, 501.
 CANTACUZÈNE (J.) : *C. R. Soc. Biol.*, 1919.
 CELEN : *Berl. Kl. Woch.*, 1916, 20°; *Zs. Klin. Med.*, 1916.
 CHIARI : *Wien. Kl. W.*, 1917, 470.
 CRACIUN (E.-C.) : *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122.
 DABROWSKI : *Virch. Arch.*, 1918, 225.
 DAWYDOWSKI : *Ergebn. Lub. Ost.*, 1924, II, 2°.
 DEVAUX : *Bull. Acad. Méd.*, Paris, 1918, 28, VIII.
 DEVAUX, PAULIAN et TUPA : *Soc. méd. front russo-roumain*, Jassy, 1917.
 FRAENKEL (E.) : *M. m. W.*, 1914, 2°; 1915, 24°.
 HERZOG : *Ziegl. Beitr.*, 1918, 29.
 KYRLE : *Wien. Kl. W.*, 1915, 28, 47°.
 KYRLE et MORAWETZ : *Arch. Dermat. Syph.*, 1916, 123, 1°.
 JAFFE : *Med. Kl. W.*, 1918, 23°, 564.
 LICEN : *Zs. ges. Neurol. Psych.*, 1920, 53, 199.
 LIEBERMANN : *M. m. W.*, 1916, 657.
 LUPU (G.) et PETRESKO (M.) : *Histo-pathol. typh. exanth.*, Bucarest, 1930.
 MARINESCO (G.) : *Ann. Pasteur*, 1922, 3°, 209.
 MARINESCO (G.) et CRACIUN (E.) : *C. R. Acad. Sc.*, 1921, 172, 1258.
 MORGENSTERN : *Virch. Arch.*, 1923, 246.
 MUNK et CELEN : *Zs. Kl. Med.*, 1917, 82.
 NICOL KURT : *Ziegl. Beitr.*, 1919, 65, 120.
 POINDECKER : *M. m. W.*, 1916, 5°, 176.
 REINHARDT : *Zbl. allg. Pathol.*, 1917, 23°.
 SPIELMEYER : *Zs. ges. Neurol. Psych.*, 1919, 47, 1°.
 TUPA (AL) : *C. R. Soc. Biol.*, 1919, 82, 527.
 WOLBACH (B.) et TODD (J.-L.) : *Ann. Pasteur*, 1920, 34, 153.

TRAVAIL DU SERVICE DU PROFESSEUR AGRÉGÉ CHIRAY
ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS (PROFESSEUR ROUSSY)

**ICTÈRE HÉPATOLYTIQUE PROLONGÉ
ET AGGRAVÉ
AU COURS D'UNE CHOLÉCYSTITE CHRONIQUE
NON LITHIASIQUE**

par

Maurice CHIRAY, Guy ALBOT et André MALINSKY

Depuis les observations aujourd'hui classiques de Carnot, de P. Harvier, de H. Besnard et de leurs élèves, nous connaissons l'existence de ce que ces auteurs ont appelé « des ictères graves paralithiasiques ». Nous rapportons aujourd'hui le premier exemple, à notre connaissance, de la même complication observée au cours d'une cholécystite chronique atrophique non lithiasique et que les circonstances nous ont permis d'étudier tant au point de vue fonctionnel qu'à celui de l'histologie pathologique.

OBSERVATION CLINIQUE. — M^{me} Dub..., âgée de cinquante-huit ans, sans profession, entre à l'hôpital Bichat le 19 avril 1933 pour un ictère.

Depuis cinq ans, période de la ménopause, cette femme souffre de temps à autre au creux épigastrique ou dans l'hypocondre droit. Ce sont de petites crises peu violentes, non influencées par les repas, sans irradiation. En septembre 1931, une de ces crises a été suivie d'un léger ictère avec décoloration des matières, urines assez foncées, vomissements et fièvre aux alentours de 38°5. Cet ictère a régressé et disparu au bout de quatre à cinq jours. A ce moment on aurait porté, après examen radiologique, le diagnostic de lithiasie

ANNALES D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE, T. 13, N° 7, JUILLET 1936.

vésiculaire. L'amaigrissement de la malade, très important, a atteint alors 20 kilos.

Du mois d'octobre 1931 au mois d'avril 1933, la malade, en bonne santé, a repris son poids antérieur. Cependant ont persisté de vagues douleurs épigastriques, de l'intolérance pour les œufs et les graisses, de la constipation.

L'ictère actuel a débuté le 10 avril 1933 et n'a été précédé d'aucun prodrome. D'abord très léger, il s'est accentué progressivement avec décoloration des matières, urines foncées. Quelques douleurs à l'épigastre et à l'hypocondre droit sans irradiations caractéristiques, non influencées par les repas, sans paroxysmes. L'inappétence est totale, avec état nauséux. La température se maintient entre 37°5 et 38°.

L'ictère est très foncé avec de légères alternatives de décoloration et de recoloration; les matières sont décolorées; les urines sont rouges. On note un léger prurit, mais pas de bradycardie. Le foie est normal, la rate perceptible; la vésicule n'est pas perçue à la palpation qui décèle deux points douloureux au creux épigastrique et à l'hypocondre droit.

Les urines contiennent des pigments biliaires, des traces de sel biliaire, de l'urobilin; il n'y a ni sucre ni albumine.

Une épreuve de concentrations galactosuriques, pratiquée le 24 avril 1933, au quinzième jour de l'ictère, décèle une hépatite parenchymateuse diffuse très importante :

	cc.	°/100	gr.
I.....	74	47,2	3,492
II.....	48	13,17	0,632
III.....	157	3,33	0,522
IV.....	330	2,76	0,910
	609	9,15	5,576

Toutes les radiographies simples de la région sous-hépatique montrent une ombre sous le foie répondant à la région vésiculaire. « Cette ombre a l'aspect d'une vésicule petite rétractée, visible, soit par sclérose de ses parois, soit par une densité anormale de son contenu. » (Docteur A. Lomon.)

Un tubage duodénal est pratiqué le 27 avril : après deux épreuves de Metzger-Lyon successives, on n'obtient pas de bile B. Une épreuve pancréatique avec la sécrétine purifiée donne une réponse pancréatique normale.

L'examen hématologique, le 3 mai 1933, donne le résultat suivant :

Hématies	4.200.000
Globules blancs	5.300
Polynucléaires	65 %
Eosinophiles	3 —
Lymphocytes	1 —
Monocytes	31 —
Hémoglobine	80 —
Résistance globulaire	3,5

La teinte orangée de l'ictère nous incite à pratiquer, le 9 mai 1933, un séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique dont le résultat est négatif. Urée dans le sang : 0,25 % le 16 mai 1933.

Il n'existe aucun signe clinique d'ictère grave. Les temps de saignement et de coagulation, le signe du lacet sont normaux.

Etant donné les antécédents vésiculaires de la malade et devant la persis-

tance et l'accentuation de l'ictère, nous posons le diagnostic probable de cholestyite calculeuse avec ictère rétentionnel par calcul du cholédoque. Malgré les mauvais résultats des concentrations galactosuriques, nous n'osons pas surseoir à l'opération et cet avis est partagé par M. le professeur Mocquot.

Intervention, le 19 mai (professeur Mocquot). — Incision transversale sus-

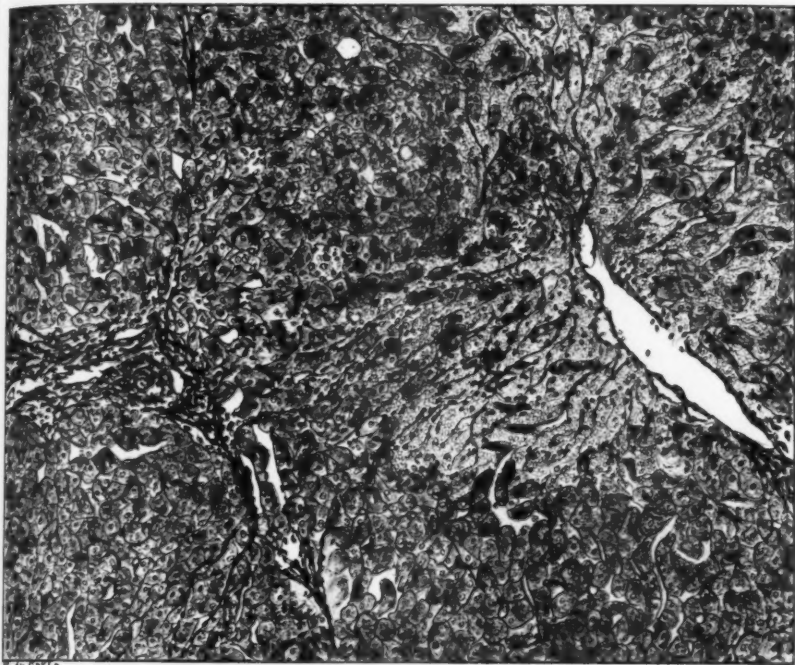


FIG. 1. — Ictère prolongé par hépatite satellite, au cours d'une cholécystite non lithiasique. Ictère aggravé post-opératoire. Biopsie. Aspect d'ensemble.

Hépatite diffuse avec clarification généralisée de toutes les cellules des lobules.

Lésions dégénératives surajoutées dans la région centro-lobulaire; dégénérescence homogène atrophique des cellules hépatiques, qui sont remplacées par une infiltration de globules rouges (atrophie rouge centro-lobulaire).

ombilicale droite. Des adhérences étendues unissent le bord inférieur du foie à l'épiploon. On libère ces adhérences et on découvre le fond d'une vésicule, épaisse, rétractée, mais ne contenant pas de calculs. Une ponction ne ramène qu'un peu de liquide muco-purulent. La dissection est poursuivie avec difficulté sur la face inférieure de la vésicule. Pour pouvoir progresser, on essaie de faire

l'incision de proche en proche : on arrive ainsi jusqu'au col de la vésicule, mais il est difficile d'aller plus loin. A ce moment, cependant, on atteint le pédicule hépatique et on reconnaît un canal qui paraît être le cholédoque : une

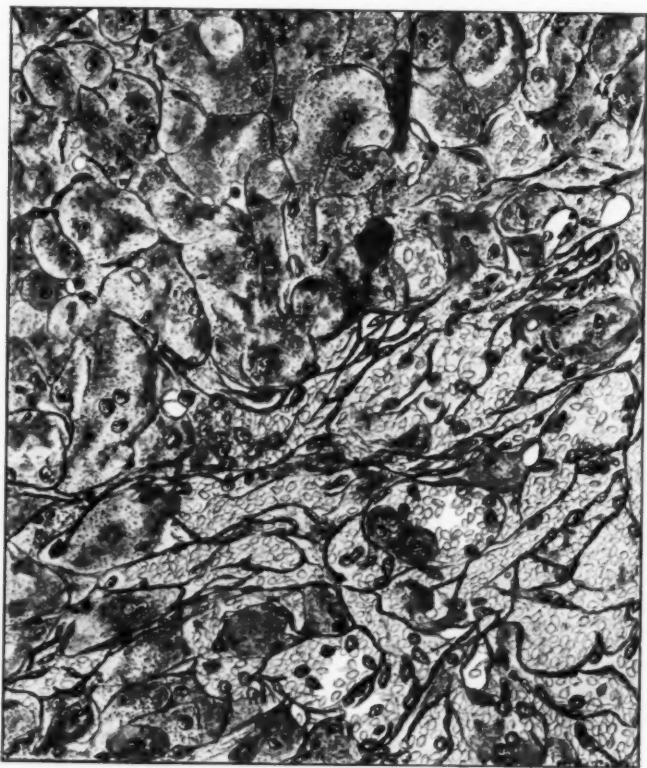


FIG. 2. — Ictère prolongé par hépatite satellite, au cours d'une cholécystite non lithiasique. Ictère aggravé post-opératoire. Biopsie. Détail des altérations centro-lobulaires.

En haut et à gauche, on juge de l'intense clarification des cellules hépatiques. En bas et à droite, on ne voit plus que de rares cellules atrophiques, quelques cellules de Kupffer et de très nombreux globules rouges dans les mailles de la réticuline.

ponction ramène de la bile. On ouvre alors le cholédoque d'où sort un flot de bile; on explore le bout inférieur; l'explorateur métallique ne passe pas; une bougie en gomme passe avec une certaine difficulté; on ne sent pas de calculs;

le cholédoque est légèrement dilaté. En raison de l'état de la malade, on ne pousse pas plus loin; on passe un drain dans le canal hépatique à travers la vésicule dont 2 ou 3 points rapprochent les bords autour du drain. Une lame de caoutchouc. Suture en 3 plans.

Le premier jour, 200 centimètres cubes de bile s'écoulent par le drain.

Le lendemain, la diurèse diminue, l'ictère pâlit, la malade tombe dans la torpeur et meurt le troisième jour après l'intervention. A l'autopsie, pas d'obstacle sur les voies biliaires.

EXAMENS BACTÉRIOLOGIQUES. — L'ensemencement de la bile vésiculaire donne des cultures de staphylocoque et de streptocoque.

Celui de la bile cholédocienne est suivi du développement de cultures pures de staphylocoque.

EXAMEN HISTOLOGIQUE D'UNE BIOPSIE DU FOIE. — Une biopsie du parenchyme hépatique au cours de l'intervention nous montre l'aspect typique de l'atrophie aiguë centro-lobulaire (fig. 1 et 2).

La capsule de Glisson et le tissu conjonctif des espaces portes sont normaux. Tout au plus note-t-on parfois une légère infiltration mononucléée de la région périphérique des espaces portes.

Toutes les cellules des lobules sont intensément clarifiées et cet aspect, déjà net sur les colorations trichromiques courantes, devient particulièrement objectif sur les préparations mitochondriales : les mitochondries rares, petites, arrondies, sont marginées et séparées par de vastes espaces clairs.

Les régions centrales des lobules sont le siège d'altérations dégénératives déjà très accentuées. Certaines cellules, intensément clarifiées, atteignent la taille de 3 cellules hépatiques normales; d'autres semblent avoir éclaté et leurs limites protoplasmiques sont imprécises; d'autres, enfin, sont en dégénérescence homogène atrophique; toutes les atypies nucléaires s'observent au niveau de ces éléments : noyaux irréguliers, multiples, pycnotiques. De vastes espaces sont vides de cellules hépatiques : de la structure normale du foie ne persistent plus que les fibrilles de réticuline; aux lieu et place des cellules hépatiques disparues sont des nappes de globules rouges extravasés.

En somme, le parenchyme hépatique montre l'aspect de l'atrophie hépatique centro-lobulaire au stade d'atrophie rouge au moment de l'opération, donc avant toute aggravation clinique de l'ictère.



Cette observation nous permet tout d'abord de confronter une fois de plus les données de l'étude histologique fine du parenchyme hépatique, et celles des concentrations galactosuriques de Noël Fiessinger, F. Thié-

baut et J. Dieryck. Ici encore un résultat fortement atypique de cette épreuve fonctionnelle coïncide avec l'existence d'une hépatite parenchymateuse diffuse aiguë, grave, avec dégénérescence centro-lobulaire.

D'autre part, elle nous montre, à côté de ce que Carnot, Harvier, Besnard, ont décrit sous le terme d'ictère grave paralithiasique au cours des cholécystites lithiasiques, l'existence possible de la même lésion venant compliquer une cholécystite chronique non lithiasique ancienne.

Enfin, les données de la clinique, des épreuves fonctionnelles, nous incitent à attirer l'attention sur le fait que, dans tous les cas, il ne s'agit pas, à proprement parler, d'ictères graves par hépatite satellite d'une cholécystite chronique lithiasique ou non. Il serait plus exact de parler d'ictères prolongés et aggravés. En effet, dans tous les cas publiés jusqu'ici, c'est une intervention chirurgicale intempestive qui transforme en ictère grave un ictère prolongé pseudo-cholostatique.

On conçoit donc l'importance pratique du diagnostic entre cette variété d'ictère et un ictère calculeux. Certes, l'exploration fonctionnelle du foie par les concentrations galactosuriques provoquées de N. Fiessinger, F. Thiébaut et J. Dieryck, peut montrer l'existence d'une hépatite parenchymateuse diffuse; mais elle ne permet pas, malheureusement, de trancher ce diagnostic puisqu'il peut exister des ictères mixtes où la stase calculeuse se complique d'hépatite diffuse. En présence d'un ictère chronique s'accompagnant de concentrations galactosuriques élevées, la connaissance de ces cas d'ictères pseudo-lithiasiques, si rares soient-ils, commande donc une très grande circonspection dans l'appréciation des indications opératoires.

847

LA BRANCHE DE DRAINAGE DES CAVERNES TUBERCULEUSES (*Etude anatomique*)

par

P. AMEUILLE, DELHOMME (M^{lle}) et RAUST

La bronche de drainage des cavernes tuberculeuses est le segment de bronche qui fait communiquer la caverne avec la partie de l'arbre bronchique qui en est indépendante.

Ameuille, avec J. Lévesque, Gally, Wolf (de Davos) et Scheid, en a signalé les aspects radiologiques et le rôle physio-pathologique.

Etait-il possible que ce segment bronchique, radiologiquement démontrable, alors que les bronches sont généralement peu ou pas visibles aux rayons, et d'autre part dévié de ses fonctions normales, n'ait pas subi de modifications anatomiques ?

On aurait pu le croire puisque, au moins en France, l'état des bronches du tuberculeux, après les travaux de Letulle et Halbron, est considéré comme peu altéré. Et pourtant les grands ancêtres de la phtisiologie, Andral et surtout Louis, en avaient signalé les lésions, et même Louis, sans l'individualiser, avait donné déjà une assez bonne description macroscopique de ce que nous appelons maintenant la bronche de drainage. Il en avait saisi la cause : le passage irritant des produits liquides sortis de la caverne. Il y avait un certain mérite à le faire, puisque ce suintement cavitairé était nié par Laënnec.

La question méritait d'être remise à l'étude et nous avons entrepris d'examiner l'état anatomique de la bronche de drainage de 27 cavernes tuberculeuses.

Le détail de ces recherches paraîtra dans la thèse de Raust. Les points importants acquis par elles méritent d'être présentés ici.

ÉTUDE MACROSCOPIQUE

L'examen radiologique, quand il permet de déceler la bronche de drainage, et hormis le cas où l'on emploie l'injection transpariétale de

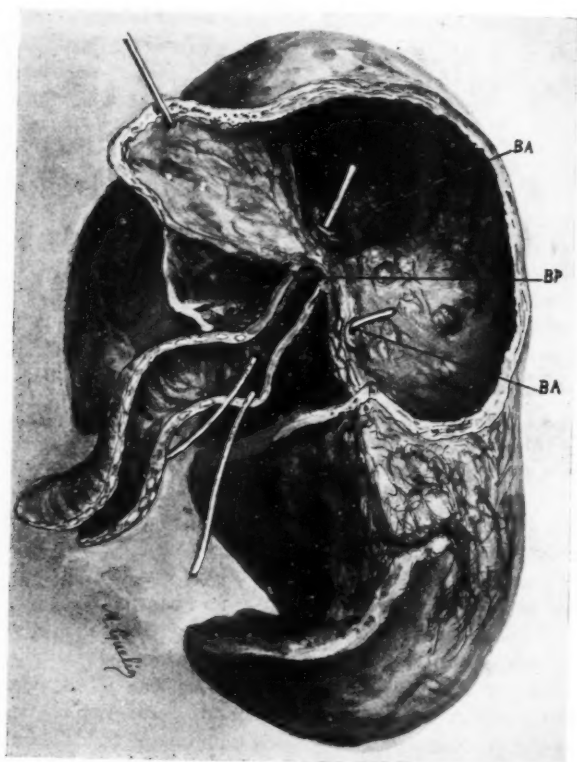


FIG. 1. — BP, bronche de drainage principale rejointe sur son trajet par deux bronches de drainage accessoires, BA et BA'.

lipiodol pour la mieux dessiner, l'examen radiologique, disons-nous, ne montre guère qu'une bronche de drainage unique. L'examen anatomique la montre souvent multiple, au moins au départ de la caverne. De la caverne se détachent plusieurs bronches de drainage de même calibre

qui se réunissent en une seule : c'est le cas rare. Ou bien on voit surtout une bronche de drainage principale, rejointe dans son trajet par une, deux ou trois bronches de drainage plus petites, accessoires.

Au départ de la caverne, l'orifice de la bronche est arrondi, ovalaire, en fente, en bec de flûte, de niveau avec la paroi ou relevé en bourrelet, quelquefois évasé (dilatation vestibulaire de Grancher).

Si l'on ouvre la bronche sur sa longueur, on trouve son aspect anormal depuis la caverne jusqu'à son arrivée au système bronchique indépendant, et en général sans empiètement de lésions sur celui-ci. La muqueuse est irrégulièrement tuméfiée, rouge vif, saignante, souvent recouverte d'un enduit muco-purulent. Sur les petites bronches normales, ouvertes suivant leur longueur, la muqueuse, à peine rosée, est couverte de petites plicatures fines longitudinales, serrées. Tout cela disparaît sur la bronche de drainage, dont la muqueuse n'est pas plissée, mais épaissie, bourgeonnante ou exulcérée, irrégulière.

ÉTUDE MICROSCOPIQUE

Elle a été pratiquée sur des coupes étagées de la caverne à la bronche indépendante, et a montré qu'en règle générale les lésions tant superficielles que profondes sont d'autant plus accentuées que la coupe examinée est plus proche de la caverne.

Ces lésions portent sur la muqueuse et ses glandes, la musculature, le tissu cartilagineux et élastique, enfin sur les vaisseaux.

LÉSIONS DE LA MUQUEUSE. — L'épithélium bronchique est presque toujours en grande partie disparu sur nos coupes. Nous n'en tirons pas grande conclusion : l'épithélium bronchique est un des plus fragiles qui soient, sous l'influence de la dissection et de l'autolyse cadavérique réunis, il se détache et tombe de très bonne heure après la mort, même sur des bronches normales. Nous ne savons trop, pour cette raison, quelle est l'importance de sa desquamation sur les bronches de drainage. A sa place on trouve une couche qui devrait être le chorion de la muqueuse, dénudée de son épithélium, œdémateuse, infiltrée d'éléments cellulaires de type inflammatoire, et richement vascularisée. C'est un point très important : les capillaires de cette couche sous-épithéliale généralement très nombreux, sur la bronche normale, sont plus apparents que jamais ; ils paraissent multipliés et surtout dilatés. Il y a là un aspect angioma-teux du chorion qui rappelle celui des bronchectasies.

D'autre part la lésion inflammatoire n'a pas qu'un caractère purement exsudatif : en certains points on trouve des follicules tuberculeux carac-

térisés, et souvent de larges plages de nécrose caséuse qui, atteignant ces régions si vasculaires, doit être une source d'hémorragies, et paraît l'être en effet, car on voit par place des groupes de globules rouges infiltrés en pleine substance caséuse. On voit donc par quel mécanisme (distension angiomateuse de son réseau capillaire, placards de nécrose caséuse de surface) la bronche de drainage peut être une source d'hémoptysies :

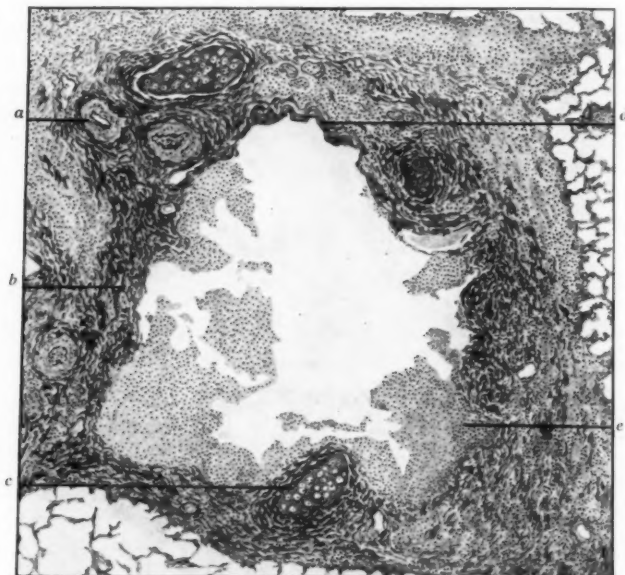


Fig. 2. — *a*, vascularites ; vaisseau bronchique presque oblitéré. — *b*, sclérose cicatricielle de la paroi. — *c*, cartilage subissant un début de nécrose. — *d*, fibres musculaires dissociées. — *e*, nécrose caséuse.

ouverture des capillaires distendus par la nécrose caséuse de leur paroi sans oblitération préalable.

LÉSIONS DES GLANDES. — Les lésions des glandes trouvées sur nos pièces méritent plus de considération que celle de l'épithélium, parce que les glandes bronchiques sont sujettes à moins d'altérations cadavériques et de moins importantes. Deux points nous ont paru dignes d'être relevés : distension fréquente des acini, et oblitération fréquente du canal excréteur par des produits inflammatoires. Dans les lumières glandulaires dis-

tendues on trouve des exsudats cellulaires, et même des follicules tuberculeux. Nous supposons qu'il y a là une indication du chemin suivi par le bacille dans la tuberculisation de la paroi bronchique : il pénètre sans doute par les canaux glandulaires, envahit les glandes et comme celles-ci peuvent former des masses profondes dans la paroi, l'infection tuberculeuse peut ainsi gagner en couches profondes.



FIG. 3. — *a*, épithélium bronchique. — *b*, capillaires dilatés. — *c*, glandes bronchiques. — *d*, glandes envahies par un follicule tuberculeux.

LÉSIONS DU MUSCLE ET DU CARTILAGE. — Les fibres musculaires lisses de la bronche sont presque toujours atteintes, dissociées, diminuées de nombre; dans bien des cas on n'en retrouve plus et elles semblent remplacées par du collagène.

Le cartilage résiste encore moins que les autres tissus à la tuberculose térébrante qui atteint jusqu'à lui et le déborde par l'intermédiaire des glandes profondes. Souvent il disparaît en totalité; dans certains cas il en existe encore de petits noyaux, mais toujours atteints. Il est représenté seulement par son armature fibreuse et élastique si spéciale au cartilage bronchique, et qui, comme on le sait, résiste plus longtemps au processus nécrotique.

LÉSIONS DES VAISSEAUX BRONCHIQUES. — Les vaisseaux importants de la bronche pénètrent d'assez bonne heure dans sa paroi. Ce n'est guère que dans la région du hile qu'ils sont extra-bronchiques; on les voit au contact du cartilage et entre ceux-ci dès leur accès dans les grosses bronches.*

Ces vaisseaux sont irrégulièrement atteints suivant les hauteurs considérées. Presque toujours il s'agit d'abord de lésions d'endo-vascularite

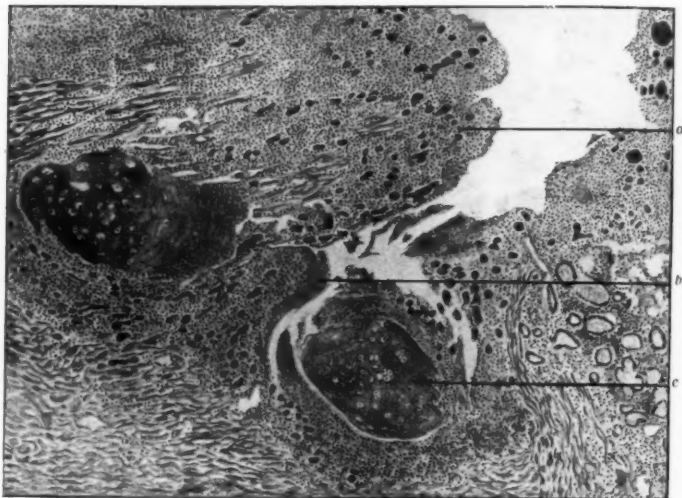


FIG. 4. — a, capillaires très nombreux et dilatés. — b, nécrose caséuse d'un cartilage. — c, noyau cartilagineux envahi par la nécrose.

proliférante qui rétrécissent la lumière, mais aussi d'un état feuilleté de la limitante élastique interne qui réduit également la lumière vasculaire au point de l'obstruer complètement. Parfois l'obstruction est complète et ancienne, puisqu'on peut y retrouver le phénomène de la reperméation du thrombus.

Etant donnée l'altération des couches élastiques, il est difficile de dire s'il s'agit de phlébite ou d'artérite. Néanmoins nous savons que les veines bronchiques n'ont qu'un très court trajet et drainent seulement la partie hilare des bronches, tandis que les artères bronchiques descendent extrêmement loin, au moins jusqu'à la bronche sus-lobaire. Par consé-

quent, nous sommes fondés à croire que dans presque tous ces cas il s'agit d'artérite.

Ces vascularites oblitérantes, comme du reste toutes les autres lésions déjà signalées dans les différents éléments de la bronche de drainage, sont d'autant plus importantes qu'on s'approche davantage de la caverne; au contraire, au voisinage de la bronche indépendante, elles sont moins fréquentes et beaucoup moins prononcées.

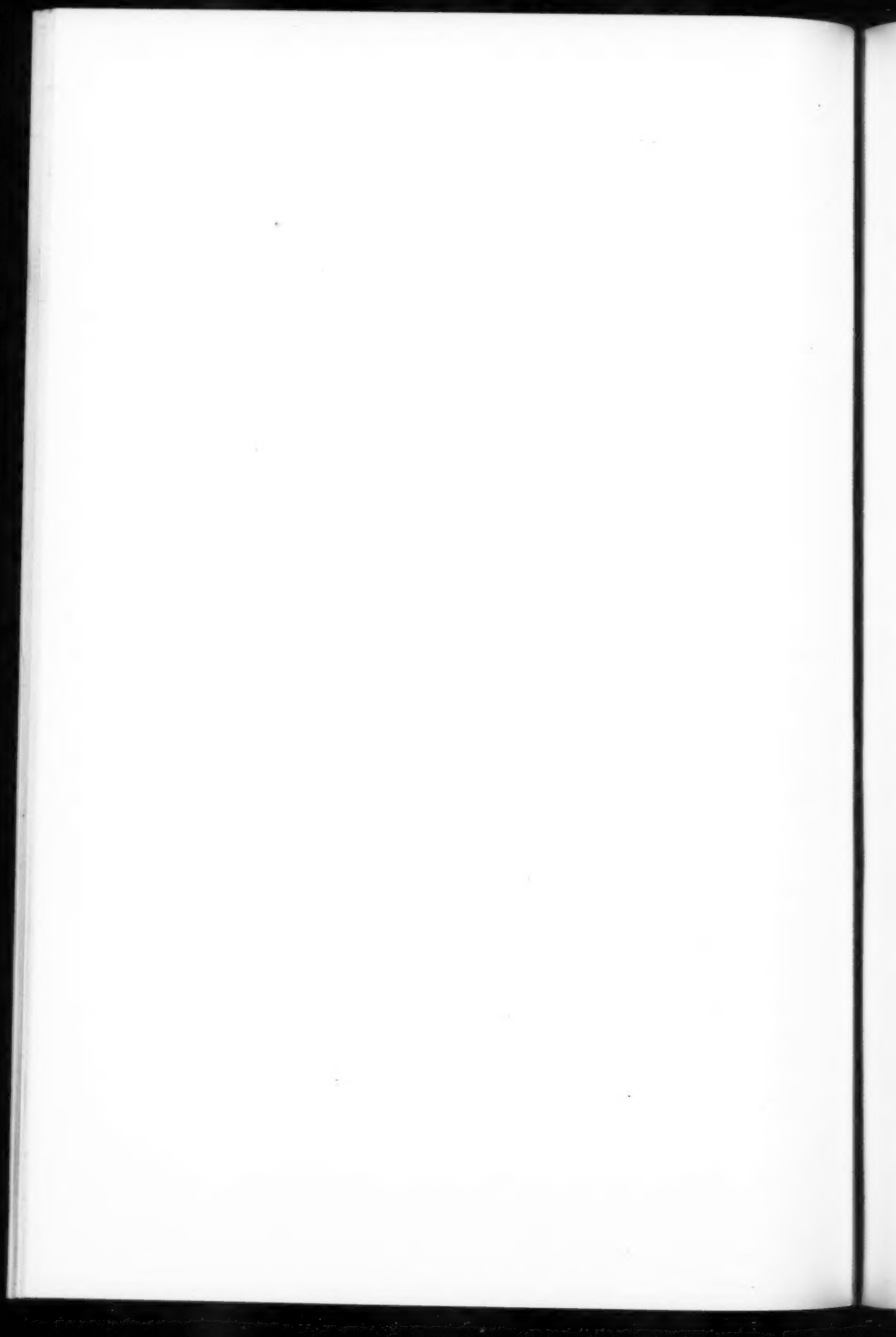
Cet état de choses prête à deux ordres de réflexion :

1° Dans la bronche de drainage les lésions d'artérite oblitérante sont d'autant plus prononcées qu'on est plus près de la caverne. Cela s'explique assez facilement parce que les lésions de tuberculose térébrante de la bronche, dues à l'envahissement des glandes, sont également plus prononcées à cet endroit. En revanche elles sont minimales ou nulles à l'extrémité hilare de la bronche de drainage.

Cet état de choses s'oppose nettement à ce qui a été décrit par Ameuille et Lemoine dans la thrombose de l'artère bronchique au cours des bronchectasies. Dans ces cas, en effet, la thrombose est fort souvent hilare et a une importance moins grande au fur et à mesure qu'on s'approche de la périphérie, bien qu'il existe encore des lésions artéritiques. Donc, dans la bronchectasie, la partie principale de la thrombose artérielle se voit en amont même de la bronchectasie, et c'est ce qui rend difficile de l'attribuer à l'infection bronchique comme beaucoup ont tendance à le faire.

La thrombose de l'artère bronchique des bronches de drainage a encore un autre intérêt : c'est qu'elle oblitère la voie de nutrition de la bronche et explique dans une certaine mesure les phénomènes de dégénérescence de la tunique musculo-cartilagineuse. Elle explique aussi l'état angioma-teux des capillaires sous-muqueux, car on sait que la couche capillaire sous-muqueuse constitue une voie de suppléance de cette artère, comme cela a été établi pour les bronchectasies.

Il reste à expliquer pour quelles raisons la bronche de drainage est particulièrement visible à l'examen radiologique. Peut-être est-ce le fait de l'élargissement de la lumière bronchique par l'ulcération de la muqueuse et la destruction de la tunique musculaire qui supprime le tonus de la paroi bronchique. Peut-être est-ce dû aussi à la condensation de la paroi par la sclérose cicatricielle qui s'y produit, à la réaction inflammatoire du parenchyme qui l'enveloppe quelquefois, enfin à l'importance du développement de la circulation vasculaire capillaire. Il faudrait encore de nouvelles recherches pour expliquer ce point sur lequel plane toujours beaucoup d'obscurité.



LABORATOIRE D'HISTOLOGIE ET D'EMBRYOLOGIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
(DIRECTEUR : PROFESSEUR EUG. BUJARD)

**LES EFFETS MITOGÈNES ET CARYOCLASIQUES
DE L'ARSENIC
SUR LES ORGANES LYMPHOÏDES**

par

M. ICKOWICZ

INTRODUCTION

L'étude cytologique des effets produits par les arsenicaux sur la cellule elle-même est relativement récente.

Heffter considère d'une façon générale l'arsenic comme un poison cellulaire en faisant toutefois cette réserve que c'est à doses relativement fortes qu'il se comporte comme agent destructeur, tandis qu'à faibles doses il paraît favoriser la croissance cellulaire. Mais ce sont les recherches faites sur les organes lymphoïdes qui ont permis de préciser, dans une certaine mesure, les réactions des cellules vis-à-vis des arsenicaux, divers auteurs ayant récemment attiré l'attention sur les phénomènes de pycnoses et de mitoses produits par ces substances dans le thymus et les organes lymphoïdes.

W. v. Winivarter, en 1875, avait constaté l'effet favorable de l'arsenic dans les affections des organes lymphoïdes; mais c'est Waetjen, en 1922, qui a signalé l'action pycnotique de l'arsenic sur les ganglions lymphatiques et la rate. L'étude de ces phénomènes a été ensuite précisée par Dustin et ses élèves, en particulier par Piton. Albertini a aussi utilisé l'acide arsénieux pour ses recherches sur la valeur des centres germinatifs.



Waetjen, en 1922, dans une communication assez courte, résume ses premiers résultats concernant l'influence de l'arsenic sur les lymphocytes et les éléments réticulo-endothéliaux des organes lymphoïdes. Cet auteur constate que l'intoxication du chien par l'arsenic produit la caryorrhexis des lymphocytes dans la rate, les ganglions lymphatiques, les amygdales et dans les formations lymphoïdes du tube digestif. Les éléments réticulo-endothéliaux des ganglions lymphatiques et les cellules de Kupffer dans le foie semblent aussi frappés.

Waetjen entreprit plus tard (1925) des recherches plus détaillées sur ce problème ; il expérimente avec une solution d'anhydride arsénieux dans le chlorure de sodium et légèrement alcalinisée. Les expériences de Waetjen sont divisées en trois séries : Dans la première série, il empoisonne les lapins avec une dose unique et mortelle d'As₂O₃ ; les animaux meurent généralement après 4-5 heures. Dans la deuxième série, il intoxique lentement par de petites doses, parfois légèrement progressives ; la survie des animaux varie de 8-30 jours. Dans la troisième série, les animaux, après avoir été soumis pendant un certain temps à une intoxication lente, reçoivent finalement une forte dose, mortelle, d'arsenic ; ils meurent en quelques heures.

Les expériences de Waetjen pèchent par leur manque de précision. Ainsi l'auteur met sur le même plan des résultats obtenus tantôt par ingestion, tantôt par injection sous-cutanée, tantôt par injection intraveineuse ; il considère comme équivalentes, quoique les conditions d'expérience soient différentes, les observations faites après une survie qui va de 16 à 32 jours.

Waetjen ne tire du reste de ses recherches que des conclusions générales sur la toxicité de l'arsenic et sur les lésions qu'il provoque dans les organes lymphoïdes.

Nous analyserons avec quelques détails les protocoles d'expériences de Waetjen, en y ajoutant quelques remarques personnelles :

Les lapins de la première série ont reçu en injection intraveineuse ou sous-cutanée des doses uniques de As₂O₃, variant de 0,011-0,016 gr. par kilogramme d'animal ; les animaux sont morts après 3-6 heures. L'examen de la rate et des ganglions lymphatiques révèle des lésions nucléaires par caryorrhexie, localisées dans les corpuscules de Malpighi de la rate, dans certains follicules et dans les cordons médullaires des ganglions ; ces lésions sont surtout très prononcées dans les centres germinatifs, tandis que les follicules avec un centre germinatif peu développé sont à peine atteints ; on observe en outre des cellules réticulaires ayant phagocyté des débris nucléaires. Il est intéressant de noter qu'un jeune lapin de 800 grammes présente des lésions de beaucoup plus faibles

que les gros lapins de 2.500-2.800 grammes qui ont reçu des doses équivalentes par kilogramme. La conclusion que Waetjen tire de cette première série d'expériences est que l'intoxication aiguë par l'arsenic, après injection intraveineuse ou sous-cutanée, provoque des fragmentations nucléaires dans les organes lymphoïdes.

Les lapins de la deuxième série ont subi une intoxication lente par administration variée de petites doses de As_2O_3 ; ils ne présentent pas de lésions bien appréciables. Cependant Waetjen signale une diminution des centres germinatifs dans la rate, les ganglions lymphatiques et les amygdales; les centres germinatifs restent par contre intacts dans les follicules clos du tube digestif.

Les lapins de la troisième série, après une lente intoxication préalable, ont reçu une dernière et forte dose d' As_2O_3 . Waetjen constate chez eux des lésions semblables à celles observées chez les lapins du premier groupe. L'intoxication lente préalable n'a donc pas modifié l'action de la dernière injection forte; l'auteur en déduit par conséquent qu'il n'y a pas d'accoutumance. On peut ajouter qu'il ne semble pas qu'il y ait non plus sommation des effets.

Waetjen fait remarquer que les lésions provoquées par l'arsenic ne sont pas tout à fait identiques aux lésions plus diffuses dues au benzol et aux rayons X, car elles présentent une certaine localisation; par contre, elles sont comparables aux lésions produites par les toxines diphtériques.

Les recherches de Waetjen ont surtout le mérite d'avoir attiré l'attention sur les modifications des organes lymphoïdes provoquées par l'arsenic. Si le travail de Waetjen offre un intérêt immense quant à l'orientation des recherches dans le domaine pharmacologique, il présente par contre des lacunes quant à l'interprétation biologique des lésions observées par cet auteur. De ce fait, il est compréhensible que Dustin ait publié à la suite de ce travail une note où il écrit entr'autres que Waetjen paraît ignorer ses publications personnelles sur « les ondes de mitoses, les crises caryoclasiques, les relations entre les ondes de pycnoses et les ondes de mitoses, et l'importance que pouvaient avoir ces notions dans la biologie générale ».



Les travaux de Waetjen ont incité Piton à entreprendre, sous la direction de Dustin, l'étude des composés arsenicaux en rapport avec la caryoclasie. En effet, la caryoclasie apparaît pour Dustin comme un phénomène de toute première importance; il ne s'agit pas d'une simple destruction nucléaire, mais plutôt d'une réaction cellulaire qui déclenche à son tour des ondes de mitoses. De son côté, Lison pense qu'il y a chez les vertébrés un équilibre entre la multiplication et la destruction cellulaire, tandis que chez les invertébrés les mitoses sont indépendantes des pycnoses qui, dans ce cas, correspondent plutôt à un phénomène pathologique.

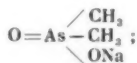
Ces crises de pycnoses ou caryoclasiques s'observent surtout dans les

organes où l'activité caryocinétique semble le plus prononcée : partie corticale du thymus, centres germinatifs des ganglions lymphatiques et de la rate, parfois zone mitogène des glandes de Lieberkühn; cependant les cellules germinales du testicule font exception. Dustin a dénommé chromatines euclasiqes les chromatines qui sont particulièrement sensibles aux substances qu'il appelle d'autre part les poisons caryoclasiques.

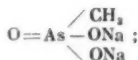
Pour étudier l'effet caryoclasique de l'arsenic, Piton a choisi quelques composés arsenicaux : l'anhydride arsénieux :



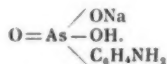
le cacodylate de soude :



l'arrhénal :



et l'atoxyl :



Nous ne nous proposons pas d'analyser de façon détaillée le travail de Piton et les diverses interprétations que l'auteur a établies sur les faits observés. Nous nous bornerons pour le moment à constater les faits, en nous basant sur une étude minutieuse des courbes données par l'auteur lui-même pour le thymus :

1° La première série d'expériences porte sur l'anhydride arsénieux. Trois lots de 20 souris chacun ont reçu : l'un une dose faible (0,069 mgr.), l'autre une dose moyenne (0,115 mgr.) et le dernier une dose sub-léthale (0,161 mgr.) d'anhydride arsénieux.

La dose faible (0,069 mgr.) donne déjà une crise pycnotique assez prononcée dans le thymus. L'analyse des courbes données par l'auteur (p. 380) montre que le nombre des mitoses augmente vers 2 heures, diminue légèrement après 3 heures, augmente de nouveau vers 5-9 heures, puis diminue après 12-24 heures; le nombre des mitoses est au point le plus bas 1 jour 1/2 après l'injection. Les cinèses réapparaissent ensuite pour atteindre le maximum vers le quatrième jour. Le nombre de pycnoses, assez important, atteint son maximum après 9 heures, pour diminuer assez rapidement vers 12 heures, et reste faible à partir de ce moment, avec de petits oscillations. Dans la première période entre 2 et 12 heures, les deux phénomènes, cinétique et pycnotique, vont ensemble; la caryoclasie présente cependant une plus grande intensité. Dans la suite, on constate une légère alternance des pycnoses et des mitoses, mais les différences sont à notre avis si peu marquées qu'on ne peut pas parler d'un balancement entre les deux phénomènes.

La dose moyenne (0,115 mgr.) provoque dans le thymus une forte poussée mitotique dans les deux premières heures; cette poussée diminue ensuite brusquement jusqu'à la 7^e heure. La courbe continue à descendre progressivement jusqu'à 24 heures, pour remonter lentement et atteindre son maximum vers 3 jours 1/2. Quant à la crise pycnotique, elle est très forte après 7 heures; le nombre de pycnoses retombe rapidement vers la 12^e heure pour devenir très faible vers 24 heures. La courbe des pycnoses ne subit pas ensuite de changements et reste basse. Ainsi, on constate qu'après 7 heures, il y a une augmentation des pycnoses et une diminution des mitoses; mais malgré que la crise caryoclasique soit presque finie, le nombre des mitoses ne commence à augmenter, et assez lentement, qu'à partir de 24 heures.

Après une dose forte (0,161 mgr.), l'onde des mitoses atteint son maximum 3 heures après l'injection; elle s'abaisse brusquement vers la 12^e heure, puis lentement jusqu'à la 24^e heure; le nombre des mitoses augmente ensuite progressivement avec un maximum vers le 4^e jour. La crise pycnotique, cette fois-ci, est plus longue et présente deux poussées: une faible après 7 heures et une très forte vers la 12^e heure. Ainsi, avec une dose forte, on constate une prolongation de l'onde des pycnoses qui présente deux sommets. Après une réaction brusque et précoce, l'onde des mitoses suit la même courbe que celle observée après la dose moyenne par exemple; cette partie de la courbe paraît, à notre avis, correspondre à un processus lent de régénération.

Peut-on conclure de ces faits, avec Dustin et Piton, qu'il y a une sorte d'équilibre entre les phénomènes pycnotiques et mitotiques? Nous ne le pensons pas; l'examen des courbes données par Piton n'emporte pas la conviction.

Piton a injecté à un 4^e lot de souris des doses faibles, mais répétées, de As₂O₃. Il constate que chaque injection déclenche dans le thymus une suractivité mitotique; toutefois, après la 8^e injection, cette suractivité semble se ralentir. Quant aux ganglions lymphatiques et à la rate, après la 3^e injection déjà, les mitoses paraissent moins nombreuses. La réaction pycnotique est d'autre part assez faible dans les trois organes. L'auteur n'a pas observé cet épuisement à la sensibilité pycnotique et mitotique qui a été décrite par Dustin après injections répétées de sérum; l'organisme ne se cinéphylactise pas à l'action des arsenicaux.

2^e La deuxième série d'expériences a été faite avec le cacodylate de soude; l'auteur a employé deux doses seulement: l'une forte (50 milligrammes) et l'autre moyenne (30 milligrammes). Comme pour l'anhydride arsénieux, nous analyserons les courbes des pycnoses et des mitoses (p. 396).

Avec la dose moyenne, la poussée mitotique est forte après 5 heures; elle retombe ensuite, pour redevenir très forte après 9 heures; cette poussée mitotique diminue brusquement vers la 12^e heure et se maintient légèrement au-dessus de la normale avec un maximum après 3 jours 1/2. La poussée pycnotique atteint son sommet après 4 heures, puis retombe vers la 9^e heure; le nombre des pycnoses reste assez élevé même après 2 jours.

Pour la dose forte de cacodylate, Piton ne nous indique pas clairement la marche des deux ondes de pycnoses et de mitoses; les mitoses précoces avorteraient au cours de leur évolution et seraient frappées de pycnose.

3^e Avec l'arrhénil (36 milligrammes), la poussée mitotique précoce est faible;

le nombre des mitoses tombe à un niveau très bas vers 24 heures; l'onde des cinèses ne se dessine nettement que vers le 3^e jour. La crise pycnotique, par contre, est très violente; après une légère poussée précoce, elle atteint son maximum vers le 2^e jour.

4^e Avec l'atoxyl (24 milligrammes), l'auteur observe surtout le phénomène de caryoclasie; l'activité cinétique précoce est inhibée. On constate à la fin du premier jour une destruction pycnotique en masse qui touche aussi la partie médullaire du thymus; à la 36^e heure, le thymus prend un aspect criblé et l'inversion thymique s'observe après le 3^e et le 4^e jour. Ce n'est qu'au 4^e jour que l'activité cinétique se manifeste d'une façon évidente.

Telles sont les observations faites par Piton sur le thymus.

En ce qui concerne les organes lymphoïdes proprement dits, l'action des arsenicaux peut être résumée d'après Piton de la façon suivante:

a) Pour l'anhydride arsénieux, l'auteur constate, dans les ganglions lymphatiques et la rate, une augmentation précoce du nombre des mitoses, accompagnée d'une forte destruction cellulaire, qui intéresse non seulement les cellules des centres germinatifs, mais aussi les lymphocytes des follicules; cependant ce sont surtout les centres germinatifs qui réagissent le plus fortement.

b) Pour le cacodylate de soude, l'auteur retrouve les mêmes altérations dans les centres germinatifs qu'avec l'anhydride arsénieux, mais ces lésions sont moins marquées.

c) Avec l'arrhénal et l'atoxyl, les pycnoses sont très nombreuses.

D'une façon générale, il ressort de l'analyse du travail de Piton que si l'étude de l'action des composés arsenicaux sur le thymus a été faite assez minutieusement, l'examen des organes lymphoïdes, par contre, est resté plus ou moins incomplet.

Quant aux autres organes, il suffit de signaler que les glandes de Lieberkühn n'ont été sensibles que vis-à-vis du cacodylate de soude qui a déclenché dans leurs tubes une suractivité cinétique. Dans aucun cas, le testicule n'a montré le moindre signe de réaction.

Quelles sont les conclusions que Piton a tirées de ses expériences?

L'auteur distingue deux temps dans l'action des arsenicaux: le premier temps, qui est très court, se résume à une crise caryoclasique intense à laquelle se superpose une poussée de mitoses précoces; le second temps, qui est très long (quelques jours), est caractérisé par une onde cinétique accompagnée parfois d'un retour ou d'une prolongation de la réaction pycnotique. L'auteur estime que la réaction cinétique précoce, obtenue surtout avec le cacodylate, fait supposer l'existence de substances pour ainsi dire mitogènes.

Piton admet que les modifications du thymus démontrent une sorte de mécanisme cytorégulateur, qui maintient l'équilibre entre les mitoses et les pycnoses.

A ce propos, Dustin ajoute que les pycnoses apparaissent comme un mécanisme extrêmement important de destruction nucléaire et de cytorégulation, et qu'il importe d'en rechercher les causes déterminantes.

Que les pycnoses soient un phénomène important dans la destruction cellulaire, nous n'en doutons pas; mais qu'elles soient un phénomène cytorégulateur, nous n'avons pas pour le moment de preuve suffisante. En effet, l'examen des faits, apportés par Piton dans son étude sur l'action des arsenicaux, ne nous a pas convaincu d'une relation bien nette entre la destruction cellulaire et la mitose. Durant le premier temps, les deux phénomènes semblent évoluer indépendamment l'un de l'autre; leur interdépendance n'est qu'apparente pour certaines substances et certaines doses. Quant aux mitoses tardives, il s'agit vraisemblablement d'une régénération à la suite d'une destruction cellulaire, sans qu'il soit nécessaire d'invoquer un mécanisme cytorégulateur particulier.

Piton constate enfin une série de sensibilités différentielles par rapport aux composés arsenicaux :

a) Sensibilité différentielle des différents organes vis-à-vis du même poison : le thymus réagit envers As_2O_3 plus facilement par des mitoses que les ganglions lymphatiques et la rate; par contre la crise pycnotique est plus forte dans les ganglions lymphatiques et la rate que dans le thymus. Vis-à-vis de l'arrhénal, l'ordre de sensibilité est inverse; les lésions sont plus graves dans le thymus que dans les ganglions lymphatiques et la rate.

b) Sensibilité différentielle des cellules d'un même organe vis-à-vis d'un même poison : la sensibilité des thymocytes corticaux est plus grande que celle des thymocytes médullaires.

c) Sensibilité différentielle des mêmes cellules vis-à-vis de composés chimiques différents : le cacodylate de soude a une action spécifique sur les mitoses de l'épithélium intestinal.

La question de l'existence de sensibilités différentielles, en particulier de différences entre les cellules d'un même organe vis-à-vis d'un même poison, peut être mise en doute à la suite des travaux d'Albertini.

Cet auteur a fait, sur les ganglions lymphatiques, une étude comparative de l'action des rayons de Röntgen et de celle d'un composé arsenical. Albertini a pu constater que les lésions pycnotiques du ganglion lymphatique après traitement avec les rayons de Röntgen sont disséminées dans tout le tissu lymphoïde sans exception, tandis que les pycnoses après injection intraveineuse d'arséniate de soude sont localisées presque exclusivement dans les centres germinatifs.

Cette localisation élective dans les centres germinatifs des lésions dues à l'arsenic ne signifierait pas, d'après Albertini, une sensibilité particulière des cellules de ces centres; mais elle serait due au fait que la cons-

titution histologique des centres germinatifs les expose davantage à l'action des poisons apportés par la voie sanguine. En effet, l'étude détaillée de la circulation sanguine des ganglions lymphatiques lui a montré que les follicules lymphatiques possèdent une circulation propre et spécifique. Par cette disposition spéciale les centres germinatifs représentent des filtres du sang et ils empêchent la propagation des poisons sur le reste du tissu lymphoïde.

Cette thèse a été en partie confirmée par Iseli qui, poursuivant les recherches d'Albertini sur le rôle des centres germinatifs, a constaté chez les jeunes cobayes, dont les ganglions lymphatiques n'ont pas encore de centres germinatifs, des lésions diffuses provoquées par l'injection d'arsenic et intéressant toutes les parties du tissu lymphoïde; ceci lui prouve que les centres germinatifs joueraient bien un rôle protecteur pour le reste du tissu ganglionnaire vis-à-vis des poisons apportés par le sang. Ainsi, dans le cas du ganglion lymphatique, les sensibilités différentielles, qui existent entre les centres germinatifs et le reste du tissu lymphoïde, seraient dues tout simplement à une disposition particulière de la circulation sanguine et non pas à une propriété spécifique des cellules.

D'autre part, nos recherches avec l'arsylène et les acétates de cobalt et de nickel paraissent confirmer en partie la première (a) loi des sensibilités différentielles établie par Dustin et par Piton; les lésions portent surtout sur la corticale thymique, tandis que les ganglions lymphatiques ne sont presque pas touchés. Cependant nous avons constaté quelques faits exceptionnels; de fortes doses d'arsylène, injectées quarante-huit heures après de l'encre de Chine, provoquent des pycnoses dans la partie médullaire du thymus et de nombreuses pycnoses dans les cordons médullaires des ganglions lymphatiques.

Le problème des sensibilités différentielles admises par Dustin et par Piton pose celui des poisons caryoclasiques ayant une action spécifique. L'existence de poisons caryoclasiques spécifiques, seuls capables de déclencher des crises pycnotiques, acceptée par Dustin et ses élèves, ne nous semble pas encore prouvée d'une façon certaine; d'une part, nous voyons que la liste des poisons caryoclasiques augmente chaque jour et comprend des substances chimiques les plus diverses; d'autre part, nous avons signalé à plusieurs reprises que le choc caryoclasique ne dépend pas tant de la substance injectée que de la dose employée. Déjà nos recherches personnelles, avec les acétates de cobalt et de nickel et avec l'arsylène, de même que celles faites avec des encres de Chine différentes (Bujard et Ickowicz), nous avaient conduits à supposer que la crise pycnotique est en relation avec la toxicité de la substance employée. Le rapport entre la dose toxique léthale et la dose minimale caryoclasique a paru se vérifier comme étant 3 : 2 (Bujard et Ickowicz).

Rappelons aussi que, dans une étude intitulée « La toxicité et le blocage du système réticulo-endothélial », nous avons émis l'idée que la crise caryoclasique du thymus serait une réaction antitoxique. En effet, nous avons démontré que lorsque des rats ont été injectés préalablement avec de l'encre de Chine à une dose caryoclasique, l'arsylène injecté ensuite au même animal apparaît plus toxique 24 heures après cette injection préalable d'encre; l'arsylène est par contre moins toxique pour l'animal si son injection est faite seulement 48 heures après celle d'encre de Chine. Nous avons attribué cette diminution de toxicité de l'arsylène à la résorption des substances nucléo-protéiques libérées dans le thymus par la crise caryoclasique due à l'encre de Chine. L'augmentation de la toxicité coïncide par contre avec la crise pycnotique elle-même, dont le maximum est atteint 24 heures après l'injection d'encre de Chine.



Nous pouvons conclure de cette introduction, que l'étude de la pharmacodynamie des substances chimiques employées en thérapeutique doit être complétée dorénavant par l'examen de leur influence sur les organes caryosensibles (thymus, organes lymphoïdes). Cette étude doit porter aussi bien sur l'action mitotique que sur l'action pycnotique; le thymus est à ce point de vue très précieux, car les petites cellules thymiques paraissent réagir aussi facilement par la pycnose que par la mitose.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous nous sommes proposé d'étudier l'effet des petites doses d'une substance que nous connaissons comme caryoclasique, l'arsylène.

Nous avons déjà signalé que le rôle joué par la dose nous a paru très important au point de vue du mécanisme de déclenchement de la crise caryoclasique. Il était donc logique de supposer que suivant le mode d'administration d'une même dose, soit en injection unique, soit en injections fractionnées, l'effet doit être un peu différent.

Pour pouvoir comparer les effets des doses uniques et des doses fractionnées, nous avons réparti et groupé nos expériences de telle façon que, dans chaque série, la même quantité d'arsylène a été administrée en une ou en plusieurs fois.

Ce sont les réactions de destruction et de division cellulaire qui ont fait avant tout l'objet de notre étude; nous espérons que nos expériences nous permettraient de déterminer le mécanisme intime de l'action cytologique de l'arsylène.

Nous pouvons définir brièvement comme suit les points que nous nous sommes proposé d'étudier :

1° Quelle est l'action de l'arsylène 24, 48, 72 et 96 heures après l'administration de différentes doses faibles, mais uniques ?

2° Quelle est l'action de l'arsylène 24, 48, 72 et 96 heures après l'injection des mêmes doses faibles, mais fractionnées ?

Notre étude portera sur les organes que nous connaissons caryosensibles : le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques.

Animal d'expérience. — Comme animal d'expérience, nous avons choisi le rat. En effet, nos études antérieures sur la caryoclasie nous ont permis de constater que le rat est très sensible à l'effet caryoclasique et présente en même temps une forte résistance à l'action toxique des poisons. Nous avons expérimenté de préférence sur des jeunes rats de 80 à 140 grammes, pour avoir le thymus en pleine activité fonctionnelle.

Substance caryoclasique. — Comme substance caryoclasique, nous avons pris l'arsylène. En effet, l'arsylène est un composé arsenical qui, à une dose suffisante (27,7 mgr. par 100 grammes d'animal), produit une forte crise pycnotique dans le thymus.

Dans nos recherches préliminaires, nous avons constaté que, 24 heures après injection unique d'arsylène, on observe dans le thymus :

1° Aucune réaction pycnotique pour une dose de 7 milligrammes par 100 grammes d'animal;

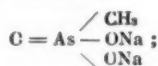
2° De rares pycnoses pour une dose de 11,7 mgr. par 100 grammes d'animal;

3° Des pycnoses de plus en plus nombreuses pour des doses de 17,5 mgr., de 19 à 20 milligrammes ;

4° Enfin une crise pycnotique massive dans toute la partie corticale du lobule thymique pour une dose de 27,7 mgr. d'arsylène.

L'arsylène est l'acide propényl-arsinique contenant 45 % d'arsenic. En injection, on l'emploie comme sel monosodique. C'est un homologue supérieur de l'acide méthyl-arsinique dont le composé disodique s'appelle l'arrhénal :

Arrhénal ou méthylarsinate disodique :



Arsylène ou propényl-arsinate monosodique :

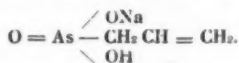


TABLEAU I
Injection d'une seule dose d'arsylène.

RATS		ARSYLÈNE		SURVIE
N° d'expérience	Poids d'animal en grammes	Doses injectées en cc.	Doses en cc. calculées par kg d'animal	Rats tués après (heures)
As 16	70	0,1	1,42	24
As 17	87	0,1	1,15	48
As 26	90	0,1	1,11	72
As 21	80	0,1	1,25	96
As 19	85	0,2	2,35	24
As 18	75	0,2	2,66	48
As 27	90	0,2	2,22	72
As 22	85	0,2	2,35	96
As 20	85	0,3	3,5	24
As 24	95	0,3	3,1	48
As 28	80	0,3	3,75	72
As 23	75	0,3	4,0	96
As 33	105	0,4	3,8	24
As 32	95	0,4	4,21	48
As 35	100	0,4	4,0	72
As 31	90	0,4	4,44	96

TABLEAU II
Injection de doses répétées d'arsylène.

RATS		ARSYLÈNE			SURVIE
N° d'expérience	Poids d'animal en grammes	Doses injectées en cc.		Dose totale calculée par kg d'animal	Rats tués après (heures)
		Dose quotidienne	Nombre d'injections		
As 34	110	0,1	2	1,82	24
As 37	110	0,1	2	1,82	48
As 39	110	0,1	2	1,82	72
As 25	85	0,1	2	2,34	96
As 36	110	0,1	3	2,73	24
As 41	100	0,1	3	3,0	48
As 44	105	0,1	3	2,85	72
As 29	85	0,1	3	3,51	96
As 40	110	0,1	4	3,64	24
As 43	105	0,1	4	3,8	48
As 46	110	0,1	4	3,64	72
As 30	75	0,1	4	5,32	96
As 6	100	0,2	2	4,0	24
As 38	110	0,2	2	3,62	48
As 42	110	0,2	2	3,62	72
As 45	105	0,2	2	3,8	96

L'arsylène que nous avons employé est donc un sel monosodique de l'acide propényl-arsinique ou acide allylarsinique.

La dose toxique léthale (1) pour le rat varie de 30-35 milligrammes par 100 d'animal suivant l'âge de celui-ci; le jeune rat pesant moins de 100 grammes résiste d'une façon générale mieux que le rat dont le poids dépasse 150 grammes.

Nous avons employé pour nos expériences la solution d'arsylène des ampoules originales qui sont titrées à 0,5 %.

Plan général des expériences. — Les rats ont été divisés en deux groupes : dans le premier groupe, tous les rats ont reçu une dose unique d'arsylène (tableau I); dans le second groupe, les doses ont été fractionnées (tableau II). Toutes les injections ont été faites par voie sous-cutanée :

1° Les rats auxquels nous avons injecté une dose unique ont reçu : 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 cc. d'arsylène. La dose de 0,4 cc. est déjà à la limite de la dose caryoclasique; elle correspond à 20 milligrammes d'arsylène en substance. Chaque dose a été injectée à 4 rats et les animaux ont été tués à des intervalles différents, c'est-à-dire 24, 48, 72 et 96 heures après l'injection.

2° Les rats qui ont reçu des doses fractionnées d'arsylène ont été divisés en 4 séries de 4 rats chacune :

a) Dans la première série, nous avons fait 2 injections quotidiennes d'arsylène de 0,1 cc. chacune ;

b) Dans la deuxième série, 3 injections quotidiennes d'arsylène de 0,1 cc.;

c) Dans la troisième série, 4 injections quotidiennes d'arsylène de 0,1 cc.

d) Enfin, dans la quatrième série, 2 injections quotidiennes d'arsylène de 0,2 cc. chacune.

Les rats de chaque série ont été tués 24, 48, 72 et 96 heures après la dernière injection.

Technique histologique. — Les organes prélevés : thymus, ganglion lymphatique mésentérique, rate, ont été fixés au liquide de Bouin, inclus à la paraffine et colorés sur coupe par la méthode nucléaire de Masson à l'hématoxyline ferrique.

1° THYMUS

A. — RATS TÉMOINS

Chez nos 5 rats témoins (pesant de 70 à 130 gr.), les lobules du thymus présentent une partie corticale foncée, nettement opposée à la partie médullaire claire; les corpuscules de Hassal sont peu développés. Les mitoses sont nombreuses dans la partie corticale; elles sont rares dans la partie médullaire. Les pycnoses sont rares et de préférence localisées à la limite entre la corticale et la partie médullaire.

(1) Nous avons admis, comme dose léthale, celle qui tue l'animal en 24 heures.

B. — EFFETS D'UNE DOSE UNIQUE D'ARSYLÈNE

L'action de faibles doses d'arsylène sur le thymus peut être résumée de la façon suivante : une dose de 0,1 cc. d'arsylène produit une très légère excitation cinétique 72 et 96 heures après l'injection; cette augmentation du nombre des mitoses devient plus marquée avec une dose de 0,2 cc. et se manifeste déjà 24 heures après l'injection. Le nombre des pycnoses, par contre, reste non changé dans les deux cas, par rapport aux rats témoins.

En portant la dose d'arsylène à 0,3 cc., on constate que les cinèses sont nombreuses 24 heures après l'injection; cependant, on a l'impression nette que ces figures de mitoses sont plus condensées qu'habituellement; les jours suivants les mitoses reprennent leur aspect normal et en même temps leur nombre augmente. L'activité hypercinétique du thymus s'accompagne cette fois-ci d'un accroissement du nombre des pycnoses, particulièrement visible 24 heures après l'injection; mais cette crise pycnotique est peu intense et ne dure pas au delà de 48 heures; elle n'aboutit donc pas à une raréfaction de la corticale thymique, comme cela s'observe après une crise caryoclasique plus intense.

Avec la dose de 0,4 cc. d'arsylène, les réponses sont très variables suivant l'animal considéré. En effet, dans cette série d'expériences, les résultats obtenus sont difficilement comparables, car la dose de 4 centimètres cubes d'arsylène (1) par kilogramme d'animal se trouve à la limite de la dose nécessaire pour déclencher une crise caryoclasique nette; de ce fait le rapport entre la quantité d'arsylène introduite et le poids de l'animal devient très important, ce qui n'était pas le cas avec les doses plus petites. Nous sommes donc obligés d'interpréter chaque expérience séparément.

Ainsi, après une injection équivalente à 3,8 cc. d'arsylène par kilogramme d'animal, le thymus contient, après 24 heures, un grand nombre de mitoses et des pycnoses disséminées dans toute la partie corticale du lobule. Avec une dose équivalente à 4,21 cc. par kilogramme, les figures de mitoses ont généralement, 48 heures après l'injection, un aspect abortif; les pycnoses sont nombreuses. 72 heures après l'injection d'une dose équivalente à 4 centimètres cubes par kilogramme, les nombreuses mitoses observables sont normales: en même temps, il y a passablement de pycnoses.

Enfin, 96 heures après l'injection d'une dose équivalente à 4,44 cc. par kilogramme d'animal (dose qui est la plus forte dans cette série d'expériences), le thymus est inversé et ne contient que de rares mitoses.

En résumé, les injections uniques d'arsylène déclenchent dans le thymus à la fois des phénomènes mitotiques et des phénomènes pycnotiques.

L'activité caryocinétique du thymus est accrue avec des doses faibles. Cette augmentation du nombre des mitoses se manifeste 72 heures après l'injection d'une dose très faible (0,1 cc.); elle devient d'autant plus précoce, mais à peine plus intense, que la dose est plus forte. Cependant, quand la quantité d'arsylène injectée s'approche de la dose caryoclasique, on constate que les

(1) 4 centimètres cubes de solution originale d'arsylène correspondent à 20 milligrammes de substance; nous rappelons qu'il faut 27 milligrammes par kilogramme d'animal pour déclencher une crise caryoclasique intense.

mitoses précoces (24 heures) présentent un aspect condensé, presque pycnotique. Enfin, si on atteint la dose de 5,5 cc. d'arsylène par kilogramme d'animal, les mitoses sont rares; on n'observe plus d'hyperactivité cinétique; il est vraisemblable que les mitoses précoces sont frappées de pycnoses.

Les pycnoses augmentent avec la quantité d'arsylène injectée; à peine plus nombreuses que chez les témoins avec une dose très faible (0,1 cc.), elles deviennent de plus en plus nombreuses avec les doses croissantes. Cette réaction caryoclasique, quelle que soit son intensité, se manifeste généralement 24 heures après l'injection et s'atténue les jours suivants.

Nous pouvons conclure que les rapports entre la quantité de substance injectée et les crises pycnotique et mitotique se présentent de façon différente :

L'apparition de la crise pycnotique est relativement constante et seule son intensité est proportionnelle à la dose injectée.

L'apparition de la crise mitotique est par contre variable; elle est d'autant plus précoce que l'on s'approche de la dose caryoclasique.

C. — EFFETS D'UNE DOSE FRACTIONNÉE D'ARSYLÈNE

Les effets sur le thymus de faibles doses d'arsylène (0,1 cc.), répétées 2, 3 et 4 jours de suite, sont les suivants :

0,1 cc. d'arsylène injecté 2 jours de suite excite légèrement l'activité cinétique du thymus, 72 heures après la seconde injection. En répétant l'injection 3 jours de suite, les mitoses sont nombreuses; 24 heures après la dernière injection, et dans les jours suivants, cette activité continue à se maintenir. Si l'injection est répétée 4 jours consécutivement, les mitoses sont aussi nombreuses, mais on constate de plus une légère augmentation des pycnoses 24 heures après la dernière injection.

Par contre, si cette même quantité de 0,4 cc. d'arsylène a été injectée en 2 fois seulement, nous observons, 24 heures après la seconde injection, une forte diminution du nombre des mitoses et une raréfaction de la corticale thymique; 48 heures après, le thymus est inversé; cependant il contient encore de nombreuses pycnoses et les mitoses sont rares. C'est seulement 72 heures après la dernière injection que les mitoses apparaissent en grand nombre, tandis que les pycnoses diminuent fortement.

Cette dernière série de rats a donc réagi à peu près de la même façon que les rats ayant reçu 0,4 cc. d'arsylène en une seule injection; toutefois, on peut admettre que la crise caryoclasique est plus prolongée avec les doses fractionnées, car le thymus inversé présente encore après 48 heures de nombreuses pycnoses, ce qui n'est pas le cas avec la dose unique.

En résumé, l'action des doses fractionnées d'arsylène maintient l'activité caryocinétique, tout en provoquant une faible crise pycnotique, lorsque la dose globale injectée correspond à 0,4 cc. d'arsylène. Cependant plus la dose est fractionnée, moins elle paraît agir dans le sens caryoclasique : ainsi 0,4 cc. d'arsylène, administré sous forme de 4 doses quotidiennes de 0,1 cc., a des effets moins violents que cette même quantité divisée en deux doses quotidiennes de 0,2 cc.; ces dernières peuvent déclencher en effet une crise pycnotique typique avec inversion du thymus. De plus, il semble que chaque injection provoque une faible crise pycnotique qui s'ajoute à la précédente.

D. — COMPARAISON DES EFFETS DES DOSES UNIQUES
ET DES DOSES FRACTIONNÉES

Les effets sur le thymus des doses uniques et des doses fractionnées ne diffèrent pas en définitive; dans les deux modes d'administration, nous voyons une réaction analogue consistant en une légère hyperactivité cinétique avec les doses faibles et une légère crise pycnotique avec les doses plus fortes. Cependant, la comparaison du thymus des rats qui ont reçu 0,4 cc. d'arsylène en une seule fois, avec le thymus des rats qui ont reçu la même quantité d'arsylène en quatre fractions (soit 0,1 cc. à chaque injection quotidienne), montre que dans le premier cas le thymus est inversé et que le nombre de mitoses reste réduit même après 96 heures, et que dans le second cas de nombreuses mitoses coexistent, 24 heures après la dernière injection, avec des pycnoses; celles-ci ont été insuffisamment nombreuses pour conduire à l'inversion thymique. Par contre, le thymus des rats qui ont reçu 0,4 cc. d'arsylène en deux fois seulement, c'est-à-dire 0,2 cc. à chaque injection, ressemble tout à fait à celui des rats qui ont reçu la même dose en une seule fois.

Il semble donc que si une quantité de substance caryoclasique est introduite dans l'organisme en de très petites doses fractionnées, son action diffère de celle obtenue par l'administration de la même quantité de substance injectée à l'animal en une seule fois; ceci n'est cependant valable que pour le cas où la dose totale est caryoclasique. Nous avons observé d'autre part que l'arsylène administré par petites quantités et en plusieurs injections a une action pycnotique plus prolongée, qui se manifeste plus lentement, mais moins violemment qu'après une seule injection; les mitoses, par contre, ne semblent pas être inhibées dans leur évolution.

2° GANGLION LYMPHATIQUE MÉSENTÉRIQUE

A. — RATS TÉMOINS

Chez un rat de 70 grammes, on observe déjà des centres germinatifs dans la partie corticale du ganglion; ils sont cependant peu développés et contiennent quelques mitoses seulement et de très rares pycnoses.

Chez des rats de 75-95 grammes, les centres germinatifs sont plus grands, avec en général beaucoup de mitoses et quelques pycnoses; toutefois, dans certains centres germinatifs, le nombre des pycnoses peut être assez grand.

Chez un rat de 130 grammes, les centres germinatifs sont bien développés, mais ils ne présentent que peu de mitoses et peu de pycnoses. On rencontre de plus des mitoses et des pycnoses dans les cordons médullaires de ce ganglion lymphatique.

Il semble que chez les rats de 90-130 grammes les mitoses soient plus fréquentes dans les cordons médullaires que chez les rats de 70-80 grammes.

En résumé, nous avons constaté chez tous les rats témoins des centres germinatifs contenant des mitoses et relativement peu de pycnoses, et parfois quelques mitoses dans les cordons médullaires.

B. — EFFETS D'UNE DOSE UNIQUE D'ARSYLÈNE

L'injection de doses très faibles d'arsylène (0,1 et 0,2 cc.) ne produit pas de modifications des mitoses et des pycnoses dans les ganglions mésentériques; cependant, après une dose de 0,2 cc., on peut observer une légère excitation mitotique dans les centres germinatifs après 72 et 96 heures. Ce n'est qu'avec 0,3 cc. d'arsylène que les changements deviennent appréciables; 24 et 48 heures après l'injection, le nombre des pycnoses augmente, surtout dans les centres germinatifs, tandis que les mitoses deviennent rares; de plus, les jours suivants, 72 et 96 heures après l'injection, on a l'impression nette d'une raréfaction générale des éléments lymphoïdes.

La dose de 0,4 cc. d'arsylène déclenche des pycnoses dans les centres germinatifs; 24 heures après l'injection, les mitoses sont rares. Après 48 heures, les pycnoses sont nombreuses dans les centres germinatifs et les centres médullaires; il y a quelques mitoses localisées de préférence à la périphérie des follicules. 72 heures après l'injection de 0,4 cc. d'arsylène, on trouve des mitoses dans la partie médullaire du ganglion et des pycnoses un peu partout. De même, après 96 heures, les rares mitoses observables sont disséminées et ne présentent pas de localisation précise; les pycnoses sont encore nombreuses surtout dans les centres germinatifs. De plus on note une raréfaction générale des lymphocytes.

En résumé, les doses uniques d'arsylène n'ont une action sur les ganglions lymphatiques que si la dose devient assez forte; cette action se traduit par une diminution des mitoses et une augmentation des pycnoses. L'effet de la substance se manifeste avant tout dans les centres germinatifs; cependant la partie médullaire peut en quelque sorte compenser l'activité mitotique des centres germinatifs, lorsque la dose approche de la dose caryoclasique. De même, la partie médullaire présente avec des doses suffisantes une augmentation du nombre des pycnoses, mais un peu moindre et un peu plus tardive que dans les centres germinatifs. Ceci nous fait supposer que les centres germinatifs seraient plus exposés aux poisons caryoclasiques que les autres parties du ganglion lymphatique. Il est en outre probable que les pycnoses consécutives à l'injection de l'arsylène diminuent d'une façon générale le nombre des lymphocytes dans le ganglion; avec les doses de 0,3 et 0,4 cc. d'arsylène, on constate nettement, après 96 heures, une raréfaction des lymphocytes à la périphérie des follicules et dans les cordons médullaires; il en résulte une apparition plus nette des éléments réticulaires.

C. — EFFETS D'UNE DOSE FRACTIONNÉE D'ARSYLÈNE

Après deux injections quotidiennes de 0,1 cc. d'arsylène, les centres germinatifs ne présentent pas de changements; par contre, on trouve 48 heures après la seconde injection quelques mitoses et passablement de pycnoses disséminées dans tout le tissu lymphoïde.

Si l'injection est répétée 3 jours de suite, les rares mitoses des centres germinatifs ont l'aspect de figures abortives, 24 et 48 heures après la seconde injection; à côté d'elles, il y a passablement de pycnoses. Ce n'est qu'après

72 et 96 heures que les mitoses sont normales; on peut noter en même temps une diminution du nombre des pycnoses. On observe aussi des mitoses et des pycnoses dans les autres parties du ganglion.

Après 4 injections quotidiennes de 0,1 cc. d'arsylène, nous n'avons pas observé de modifications notables dans le ganglion lymphatique, dans les limites de temps de nos expériences; toutefois les figures de mitoses dans les centres germinatifs sont légèrement condensées, 24 heures après la dernière injection.

Par contre, 0,4 cc. d'arsylène injecté en 2 fois seulement provoque, 24 et 48 heures après la seconde injection, un arrêt des mitoses et quelques pycnoses. Après 72 et 96 heures, le ganglion lymphatique présente son aspect habituel.

En résumé, les doses fractionnées d'arsylène ont une action assez faible sur les ganglions lymphatiques mésentériques. Ce n'est que dans les premières 24 heures après la dernière injection que l'on constate une diminution du nombre des mitoses et parfois une condensation de leurs figures, en même temps qu'une légère augmentation du nombre des pycnoses. Les centres germinatifs sont plus vite atteints que le reste de l'organe. Il semble cependant qu'il puisse y avoir réaction compensatrice mitogène de la partie médullaire.

D. — COMPARAISON DES EFFETS DES DOSES UNIQUES ET DES DOSES FRACTIONNÉES

L'examen du ganglion lymphatique après injection d'arsylène, en quantité variant de 0,1-0,4 cc., nous montre que le ganglion lymphatique est peu sensible à cette substance et ne manifeste pas de réactions mitotique et pycnotique nette. Ceci ne nous étonne pas beaucoup, étant donné qu'en général la crise caryoclasique touche surtout le thymus et paraît le plus souvent épargner le ganglion lymphatique. Les faits observés nous indiquent, cependant, que l'arsylène peut provoquer une destruction lymphocytaire, surtout avec des doses uniques relativement fortes (0,3 cc. et 0,4 cc.). Cette faible crise pycnotique commence 24 heures après l'injection et se maintient d'une façon continue les jours suivants. On peut observer, 96 heures après l'injection, une raréfaction des lymphocytes dans les parties condensées du ganglion lymphatique; ceci indiquerait que le nombre des pycnoses dépasserait celui des mitoses régénératrices.

Ce phénomène ne paraît pas cependant se manifester lorsque les mêmes doses sont administrées d'une façon fractionnée; en effet, ni les mitoses, ni les pycnoses, observées dans ces conditions, ne sont en nombre suffisant pour produire des modifications quelconques de l'aspect ganglionnaire.

La différence entre les actions des doses uniques et des doses fractionnées consiste donc surtout dans un affaiblissement des réactions cytologiques de l'arsylène, dans le second mode d'administration.

Quant aux mitoses compensatrices observées dans la partie médullaire, elles apparaissent aussi bien après l'injection des doses uniques qu'après des doses fractionnées; mais avec un certain retard pour le dernier cas.

3° RATE

A. — RATS TÉMOINS

Chez les rats témoins, pesant de 70 à 130 grammes, la rate contient de nombreux corpuscules de Malpighi bien délimités; la plupart de ces corpuscules ont des centres germinatifs bien développés. Le nombre des mitoses et celui des pycnoses dans les centres germinatifs subissent de petites variations suivant l'âge de l'animal; ainsi les mitoses et même les pycnoses sont plus nombreuses chez les rats de 70-80 grammes que chez les rats de 90-130 grammes.

B. — EFFETS D'UNE DOSE UNIQUE D'ARSYLÈNE

Les faibles doses d'arsylène (0,1 cc. et 0,2 cc.) ne produisent pas de modifications dans la rate; toutefois on peut admettre une légère augmentation du nombre des mitoses dans les centres germinatifs, 72 et 96 heures après l'injection de 0,2 cc. Les mitoses deviennent nombreuses après 48 heures avec la dose de 0,3 cc. d'arsylène. Cependant, après 72 et 96 heures, leur nombre diminue, tandis que les pycnoses deviennent un peu plus fréquentes. Une dose de 0,4 cc. d'arsylène provoque une condensation des figures de mitoses et une légère augmentation du nombre des pycnoses dans les corpuscules de Malpighi; ces deux phénomènes n'ont pas varié durant les quatre jours de nos observations.

En résumé, l'arsylène n'a pas d'action bien nette sur la rate, avec les doses que nous venons d'indiquer. Ceci nous prouve que la rate est encore moins sensible que le ganglion lymphatique à l'action mitotique et pycnotique de cette substance.

D'ailleurs, à la suite de nos expériences préliminaires, nous avons admis qu'on peut classer les organes lymphoïdes, d'après le degré de leur sensibilité vis-à-vis de l'arsylène, dans l'ordre suivant : thymus, ganglion lymphatique, rate; nous formulerons cependant une réserve quant à la valeur générale de cet ordre, puisque l'injection de l'arsylène a toujours été faite par voie sous-cutanée et que nous ne savons rien sur la localisation de ses effets avec d'autres modes d'administration.

C. — EFFETS D'UNE DOSE FRACTIONNÉE D'ARSYLÈNE

Deux injections quotidiennes de 0,1 cc. d'arsylène ne semblent pas avoir d'action sur la rate. Si l'injection est répétée 3 jours de suite, quelques-unes des mitoses dans les centres germinatifs ont un aspect abortif 24 heures après la dernière injection. On note en même temps un accroissement du nombre des pycnoses. Après 48 et 72 heures, le nombre des mitoses et celui des pycnoses vont en augmentant; ce n'est qu'après 96 heures que les mitoses sont plus nombreuses dans les centres germinatifs que les pycnoses.

Après 4 injections quotidiennes de 0,1 cc. d'arsylène, on constate une augmentation nette du nombre des pycnoses dans les centres germinatifs, 48 heures

après la dernière injection, sans que l'activité mitotique ait subi une excitation quelconque; cette petite crise pycnotique est passagère et, après 72 et 96 heures, les pycnoses deviennent rares, comme les mitoses du reste. Une dose de 0,4 cc. d'arsylène injectée en 2 jours provoque, 24 heures après la seconde injection, une inhibition de l'activité mitotique des centres germinatifs de la rate; mais dans les jours suivants les mitoses réapparaissent, tandis que les pycnoses restent rares.

En résumé, l'arsylène en doses fractionnées n'a pas l'action nette sur les mitoses et les pycnoses des centres germinatifs de la rate, si ces doses sont faibles et peu répétées. Par contre, il semble bien que ces mêmes doses d'arsylène, répétées 3 et 4 jours de suite, provoquent des pycnoses. Quant aux variations du nombre des mitoses, il semble qu'après 3 injections il y ait une augmentation légère du nombre des mitoses, dont la plupart ont l'aspect abortif, tandis qu'il y a diminution après la 4^e injection; ces différences, cependant, sont faibles et pourraient être attribuées à des variations individuelles.

D. — COMPARAISON DES EFFETS DES DOSES UNIQUES ET DES DOSES FRACTIONNÉES

Il est difficile de faire une comparaison entre l'action de l'arsylène en injections uniques et en injections fractionnées, vu que son effet sur la rate est faible dans les deux cas. Contrairement à ce que nous avons constaté pour les ganglions lymphatiques, il ressort cependant de nos observations que de petites doses répétées 3-4 jours de suite agissent mieux que les mêmes quantités d'arsylène administrées en une seule injection.

Ainsi, les doses de 0,3 cc. et 0,4 cc. introduites en une seule fois ne produisent presque pas de modifications dans la rate, durant les 4 jours de nos expériences, tandis que les mêmes doses, injectées de façon fractionnée, déterminent un accroissement de pycnoses, qui est net surtout 48 heures après la dernière injection.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nos expériences sur l'action de l'arsylène injecté sous la peau du rat, soit en une seule fois (dose unique), soit en plusieurs fois (doses fractionnées), nous montrent que le thymus, le ganglion lymphatique et la rate réagissent à peu près de la même façon.

La dose injectée joue un rôle important et nos observations permettent de confirmer, dans une certaine mesure, la supposition de Heffter : que les faibles doses d'arsenic excitent la croissance cellulaire et que les fortes doses provoquent des altérations cellulaires.

En effet, dans le *thymus*, nous avons vu qu'une seule injection d'une petite dose d'arsylène est capable de déclencher une faible réaction cinétique à laquelle peut se substituer ensuite une réaction pycnotique quand la dose devient suffisante pour être caryoclasique.

Il n'est donc pas nécessaire, comme le suppose Dustin, que chaque poussée cinétique soit précédée d'une onde de pycnoses. Les variations des mitoses et des pycnoses, que nous avons observées au niveau du thymus et des organes lymphoïdes, ne nous ont pas permis d'établir une relation quelconque entre les deux phénomènes. Il semble, au contraire, qu'avec des doses capables de déclencher un certain nombre de pycnoses, la réaction mitotique ait de la peine à se manifester; ceci nous l'avons observé à plusieurs reprises: ainsi, après une dose de 0,4 cc. d'arsylène qui provoque, 24 heures après son injection, des pycnoses disséminées dans le thymus, les mitoses restent extrêmement rares, même après le 4^e jour; par contre, la dose de 0,2 cc. d'arsylène, qui ne produit pas de crise pycnotique, maintient une hyperactivité cinétique assez prononcée, 96 heures après son injection. De plus, avec les injections répétées d'arsylène, dont l'action est plus prolongée, mais moins violente, les mitoses sont accompagnées de pycnoses et, suivant la dose, ce sont tantôt les mitoses qui prédominent, tantôt les pycnoses.

En un mot, les deux phénomènes semblent évoluer indépendamment.

Il faut aussi noter la relation qui existe entre l'apparition de la poussée cinétique et dose d'arsylène injectée; cette apparition est d'autant plus précoce que la quantité d'arsylène s'approche de la dose carcyclosique; avec 3,8 cc. par kilogramme d'animal, les mitoses se multiplient déjà après 24 heures, tandis qu'avec 1,1 cc. elles n'augmentent de nombre de façon nette qu'après 72 heures.

Nous observons les mêmes phénomènes dans le *ganglion lymphatique*, mais d'une façon moins prononcée que dans le thymus. Cependant les faibles réactions déclenchées dans cet organe, par l'arsylène, ne constituent pas à elles seules des preuves suffisantes de la non-dépendance entre les mitoses et les pycnoses. D'ailleurs, Piton lui-même reconnaît que c'est seulement dans le thymus que l'équilibre pycno-mitotique peut être observé.

Quant à la localisation des mitoses et des pycnoses dans les centres germinatifs ganglionnaires, il importe de souligner que ceux-ci ne sont pas seuls à réagir ainsi aux injections d'arsylène, et que les autres parties du ganglion peuvent présenter des phénomènes semblables. La différence entre les centres germinatifs et le reste de la portion corticale ou les cordons médullaires du ganglion lymphatique réside dans le fait que les centres germinatifs réagissent plus vite et avec des doses plus faibles. A ce propos, nous rappellerons le travail d'Albertini sur les centres germinatifs en général. Cet auteur suppose que les centres germinatifs représentent une sorte de barrière aux substances toxiques injectées et ne laissent pas propager leur action toxique au reste du tissu lymphoïde de l'organe. Albertini dit notamment que les lésions du tissu lymphoïde

dépendent de la voie que suit la substance toxique; en effet, tandis que les rayons de Röntgen produisent des lésions diffuses dans tout le parenchyme lymphoïde, l'arséniate de soude injecté dans la circulation sanguine provoque, par contre, des lésions localisées dans les centres germinatifs seulement. Cette opinion nous paraît trop exclusive; dans nos expériences, nous avons constaté des réactions mitotiques et pycnotiques dans les cordons médullaires du ganglion lymphatique; l'apparition de ces phénomènes est en général plus tardive et leur intensité est plus faible que dans les centres germinatifs. En conséquence, si nous pouvons admettre, avec Albertini, que les centres germinatifs représenteraient une barrière aux substances toxiques injectées, nous ne pouvons pas considérer cette barrière comme infranchissable.

Les variations de nombre des mitoses et de pycnoses dans la *rate* sont encore plus faibles que dans le ganglion lymphatique. Ces variations suffisent cependant à confirmer que les pycnoses sont en rapport avec la dose injectée et sont d'autant plus nombreuses que la quantité d'arsylène augmente.

Si nous essayons d'établir une comparaison quant à l'action générale de l'arsylène par rapport aux trois organes lymphoïdes, nous pouvons dire que le thymus est l'organe le plus sensible et qu'il est suivi par le ganglion lymphatique, puis par la *rate*, qui est très peu sensible. Nous formulons cependant, comme nous l'avons déjà fait plus haut, quelques réserves sur la valeur de cet ordre général des sensibilités différentielles par rapport à l'arsylène, tel qu'il ressort de nos expériences faites par injections sous-cutanées. En effet, cet ordre peut dépendre aussi bien des propriétés biologiques de la substance employée, que de son mode d'administration.

En acceptant l'interprétation proposée par Albertini, pour expliquer la différence de réaction observée après injection d'acide arsénieux entre les centres germinatifs et les autres parties du ganglion lymphatique, on pourrait admettre par analogie qu'en variant la voie d'introduction de l'arsylène, l'ordre des sensibilités différentielles pourrait changer.

Le problème de la sensibilité différentielle en général peut encore être envisagé à un autre point de vue. On peut se demander, en effet, si quelques-unes des sensibilités différentielles, établies par Dustin et par Piton pour différents poisons caryoclasiques, ne seraient pas dues en réalité aux variations de leur voie d'élimination; ainsi les substances éliminées, par exemple, par le tube digestif influenceront l'épithélium intestinal, tandis que les substances éliminées par le rein influenceront l'épithélium des tubes urinaires.

L'action générale de l'arsylène est semblable pour des doses faibles, qu'elles soient administrées de façon fractionnée ou par une injection

unique ; cependant nous avons vu quelques nuances quant à leur mode d'action. Ces nuances ne deviennent appréciables que quand le traitement à l'arsylène se répète plusieurs fois et que la quantité totale injectée en doses fractionnées devient un peu importante. Ainsi, pour le thymus, on observe avec la dose unique de 0,4 cc. d'arsylène une crise presque uniquement pycnotique d'abord, suivie après 96 heures d'une faible réaction purement mitotique. Si la même quantité a été injectée par doses fractionnées, on constate au contraire la coexistence des mitoses et des pycnoses d'une façon continue.

De plus, avec des doses fractionnées, on a l'impression que les petites poussées pycnotiques, dues à ces injections successives d'arsylène, sont plus importantes que les petites poussées mitotiques ; les pycnoses arrivent à la longue à diminuer le nombre des éléments thymiques, de telle sorte que l'on constate une raréfaction de la corticale du thymus. Ceci peut être comparé à ce qu'on observe à la suite d'hémorragies ; après une perte de sang importante, mais unique, la régénération des éléments sanguins est totale, tandis que, consécutivement à de petites hémorragies répétées, la régénération est insuffisante et l'on aboutit à l'anémie.

Ce problème de la raréfaction des éléments lymphoïdes, due à des pycnoses répétées, demande des expériences supplémentaires faites avec des doses fractionnées, mais administrées à des intervalles variés.

Pour le ganglion lymphatique, le fractionnement des doses paraît affaiblir l'effet de l'arsylène, ce qui ne serait pas le cas pour la rate qui réagit dans le même sens que le thymus, mais plus faiblement.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERTINI (A. v.) : Die « Flemming'schen Keimzentren ». — *Beiträge zur pathol. Anat. u. allg. Pathol.*, 1932, Bd. 89, p. 183.
- ALBERTINI (A. v.), GASSER (E.) et WUHRMANN (F.) : Studien zur lymphatischen Reaktion nach verschiedenartiger exogener Schädigung. — *Folia Hæmatologica*, 1936, Bd. 54, p. 217.
- BUJARD (E.) et ICKOWICZ (M.) : Caryoclasie et toxicité. Etude comparée de l'action des encres de Chine Grubler et Ral. — *Bull. d'hist. appliquée*, 1935, v. 12, p. 373.
- DUSTIN (A.) : Déclenchement expérimental d'une onde cinétique par injection intrapéritonéale de sérum. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1921, v. 85, p. 23.
- Id. : L'onde de cinèse et l'onde de pycnoses dans le thymus de la souris, après injection intrapéritonéale de sérum étranger. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1921, v. 85, p. 260.
- Id. : Influence d'injections intrapéritonéales répétées de peptones sur l'allure de la courbe des cinèses. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1922, v. 87, p. 371.
- Id. : A propos d'un travail de Wätjen sur l'action de l'As sur les organes lymphoïdes. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1925, v. 93, p. 467.

- Id. : Etude sur les poisons caryoclasiques. Les actions cellulaires déclenchées par les composés arsenicaux. — *Bull. de l'Acad. royale de Méd. de Belgique*, 1929, p. 26.
- Id. : Les chromatines euclasiqes. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, v. 108, p. 1155.
- Id. : L'apport de la pathologie expérimentale à la connaissance des mécanismes cytorégulateurs. — Madrid, Blass. S. A. Tipografica, 1933.
- Id. : Quelques aperçus anatomo-pathologiques sur le mode d'action des produits chimiothérapiques. — *Bruxelles médical*, 1933, n° 37.
- DUSTIN (A.) et GRÉGOIRE (CH.) : Contribution à l'étude de la mitose diminutive ou élastotique dans le thymus des mammifères. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, v. 108, p. 1159.
- HEFFTER : Arsen und seine Verbindungen. — *Handbuch der experimentellen Pharmacologie*, Bd. III.
- ICKOWICZ (M.) : A propos des poisons caryoclasiques; l'action de l'arsylène et des acétates de cobalt et de nickel. — *Ann. d'Anat. path.*, 1935, v. 12, p. 501.
- Id. : Action caryoclasique de l'arsylène chez le rat après injection d'encre de Chine. — *C. R. de l'Assoc. des Anat.*, 1935, p. 266.
- Id. : L'action caryoclasique de l'encre de Chine en rapport avec le blocage du système réticulo-endothélial. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, v. 119, p. 34.
- Id. : Influence du blocage du système réticulo-endothélial sur la toxicité. — *Arch. intern. de Méd. expér.*, 1935, v. 10, p. 333.
- ISELI (O.) : Die Arsenschädigung im keimzentrenlosen lymphatischen Gewebe. — *Thèse*, Zurich, 1931. — *Beiträge zur pathol. Anat. u. zur allg. Pathol.*, 1932, Bd. 89, H. 3, p. 530.
- LISON (L.) : Contribution à l'étude des hémamibocytes des oligochètes terri-
coles. — *Arch. de Biol.*, 1928, v. 38, p. 411.
- PITON (R.) : Recherches sur les actions caryoclasiques et caryocinétiques des composés arsenicaux. — *Arch. intern. de Méd. expér.*, 1929, v. 5, p. 355.
- WAETJEN (J.) : Beitrag zur Histologie des akuten As Vergiftung. — *Zentralbl. f. allgem. Pathol.*, 1922, Bd. 33, p. 13.
- Id. : Ueber experimentale toxische Schädigungen des lymphatischen Geweben durch Arsen. — *Virchow's Archiv.*, 1925, Bd. 256.
- WINIWARTER (DE) : Action de l'arsenic sur les néoformations lymphomateuses. — *Langebeck's Archiv.*, 1875, Bd. 18.

RECUEILS DE FAITS

A PROPOS DE L'HÉTÉROTOPIE SALPINGIENNE D'UN ÉPITHÉLIOMA UTÉRIN

par

R. ARGAUD et J. CLERMONT

On aborde habituellement l'étude anatomique d'une tumeur avec cette idée arrêtée d'un hétéromorphisme cellulaire si capricieusement éloigné de l'aspect physiologique qu'il est quasi impossible d'y reconnaître l'ordonnance spécifique de l'organe. Il est cependant un fait sur lequel, à vrai dire, l'attention des biologistes ne nous paraît pas avoir été suffisamment attirée : c'est celui de la réversibilité progressive des métastases à leur forme initiale au fur et à mesure qu'elles s'éloignent du foyer de prolifération. Tout se passe comme si les cellules cancéreuses erratiques reprenaient leurs caractères physiologiques lorsqu'elles ne sont plus soumises à l'influence morbide immédiate du néoplasme originel.

C'est ainsi, d'ailleurs, qu'en plein péritoine pariétal, dans un nodule métastatique provenant d'un épithélioma intestinal, nous avons observé et décrit, il y a plusieurs années (1), l'existence de quelques glandes de Lieberkhün absolument normales et perdues dans un stroma purement fibreux. Des faits analogues ont été signalés par Borrel.

Mais cette exceptionnelle évolution n'est pas l'apanage exclusif de certaines métastases libérées de tout contact néoplasique ; on peut la retrouver, parfois, au sein même des tumeurs initiales avec des modalités hétéromorphiques très curieuses. Les éléments cancéreux semblent alors

(1) ARGAUD : « Sur le pouvoir organogénique de la cellule cancéreuse. » (*Archives de Médecine expérimentale*, 1914.)

commettre une sorte d'erreur topographique en édifiant, par prolifération, une architecture tissulaire nettement erratique. Le cas auquel nous allons, ci-dessous, consacrer quelques lignes à peine, a précisément trait à une anomalie identique qui réside, en l'occurrence, dans l'aspect salpingien d'un épithélioma utérin. Deelmann a publié une observation à peu près semblable dans *Histopathologie der Uterusmucosæ* (page 165, figure



Microphotographie montrant l'aspect étrange d'un épithélioma du corps de l'utérus.

La disposition histotopographique est exactement celle d'un épithélioma salpingien.

173-1930). Il est question, en outre, dans cette relation, d'un examen anatomo-pathologique provenant d'un curettage pratiqué chez une femme de cinquante ans. La tumeur présentait, dit Deelmann, l'aspect d'un papillome vésical (?) avec de minces travées de stroma vascularisé tapissées par un épithéliome cylindrique à *peine* pluristratifié par endroits. L'épithélium cylindrique était normal.

On ne peut qu'être surpris de la comparaison d'une semblable tumeur avec un papillome vésical dont l'arborescence des franges est, comme

on le sait, bien particulière, et dont la pluristratification épithéliale est très épaisse.

La microphotographie qu'en donne Deelmann est, d'ailleurs, celle d'un adénome salpingien.

Mais dans la tumeur qui fait l'objet de cette note, sa nature salpingienne ne saurait être mise en doute.

La malade — cinquante-cinq ans — présentait tous les caractères cliniques d'une tumeur du corps utérin. Au cours de l'opération, le chirurgien se trouva en présence d'un utérus adhérent à l'S iliaque (Hystérectomie). La tumeur siégeait à la face postéro-supérieure de l'utérus, vers l'angle gauche.

L'examen histologique de la néoplasie nous permit de constater qu'il s'agissait d'un épithélioma salpingien typique dont la microphotographie ci-jointe montrera, bien mieux que toute description, la disposition des franges et les caractères essentiels. Dans les parties où le rasoir intéressa normalement l'épithélium, l'unistratification est évidente : le stroma lamelliforme est farci de cellules inflammatoires, plasmazellen et polynucléaires, et l'image tout entière s'apparente exactement aux adéno-épithéliomas tubaires.

Comment expliquer cette anomalie ?

Il est à remarquer que les plis frangés de la muqueuse salpingienne n'acquièrent leur complète arborisation qu'au niveau de l'ampoule et du pavillon. A mesure que l'on se rapproche de l'isthme, les plis diminuent de nombre et de hauteur, et leurs rameaux s'atténuent à tel point qu'ils finissent par ne plus être représentés que par deux ou trois froncements d'une muqueuse à peine soulevée à cet endroit. En tout cas, la muqueuse utérine, même au niveau des cornes, est dépourvue de franges et, d'autre part, la tumeur qui nous intéresse n'a, morphologiquement, rien à faire avec les épithéliomas villex, si fréquents dans l'endomètre.

Il s'agit donc, en l'occurrence, d'une néoplasie, structuralement paradoxale, née soit par une substitution tissulaire étrangère aux éléments autochtones, soit par simple hétéroplasie.

C'est à cette dernière conclusion que nous nous arrêterons en nous basant sur des arguments purement histogéniques.

On sait, en effet, qu'à partir du commencement du quatrième mois, chez l'embryon humain, l'épithélium müllérien, qui jusqu'alors était uniformément polyédrique stratifié, va se transformer, dans toute la partie située au-dessous de la cupule lamelleuse épithéliale, en un épithélium pavimenteux stratifié et, au-dessus, en un épithélium prismatique simple. C'est également dans le cours du quatrième mois que les plis de la muqueuse tubaire commencent à se soulever dans la partie ampullaire, tandis que celle de l'isthme, de la corne utérine et du corps utérin reste

plane. L'épithélium utérin et l'épithélium tubaire subissent donc, à peu près, la même évolution structurale, et c'est une simple limite conventionnelle qui, à cette époque, conditionne la terminologie de trompe au-dessus du ligament de Kölliker, et de corne utérine au-dessous.

D'autre part, il est rare que, dans l'économie, les modifications épithéliales s'effectuent avec une aussi grande brusquerie qu'au niveau du cardia ou du museau de tanche. Presque toujours, c'est d'une façon ménagée, avec parfois même des tentatives d'édifications structurales qui restent isolées, que s'établit la transition. C'est ainsi, par exemple, que le long des bronchioles ultimes, apparaissent timidement des bosselures alvéolaires d'abord isolées, puis devenant plus nombreuses et plus serrées à mesure que l'on se rapproche de l'acinus terminal.

C'est encore ainsi, qu'en plein épithélium utérin, se rencontrent des enclaves d'épithélium pavimenteux stratifié du type vaginal le plus pur, et c'est également pour cette raison, qu'en plein corps utérin, il n'est pas incompréhensible de rencontrer des plages de muqueuse salpingienne qui, en vertu de cette aptitude à la cancérisation des tissus erratiques ou hétérotopiques, sont devenues épithéliomateuses (1).

(1) La question de l'hétérotopie tumorale a été longuement et admirablement traitée dans l'article de Gosset et Masson : « Cancer intestinal de l'estomac » (*Presse médicale*, 1912) ; et, tout dernièrement, Brulé, Cain, Moulouguet, Hillemand et Aulun ont décrit deux néoplasies villeuses de l'estomac « présentant des analogies profondes avec celles du rectum et qui, après une phase de bénignité, sont, comme ces dernières, susceptibles de dégénérer ».

43 AUTOPSIES D'ABCÈS DU FOIE (1)

par

P. HUARD et J. MEYER MAY

Ces 43 protocoles d'autopsie proviennent du registre nécropsique de l'hôpital de Lanessan à Hanoï; nous n'avons vu aucun de ces malades et, à part 4 cas, nous n'avons pas retrouvé leurs observations.

Ces autopsies s'échelonnent sur treize ans (1918-1931). Il nous a paru intéressant de les réunir et d'en tirer quelques enseignements, aucune statistique d'autopsie n'ayant jamais été publiée récemment en France en ce qui concerne les abcès du foie, à notre connaissance tout au moins.

LOCALISATION DES ABCÈS :

Il y en avait 40 du lobe droit, 2 du lobe gauche et 1 du lobe de Spiegel; 16 fois, il y avait association de lésions droites et gauches.

MULTIPLICITÉ DES ABCÈS :

Dans 25 cas, les abcès étaient au nombre de 3 ou plus (maximum: 20).

— 6 —	— —	— 2
— 12 —	— —	— 1

Notons que, même sans les complications que nous allons étudier plus bas et qui furent nombreuses, la seule multiplicité des abcès, indépendamment de toute notion de terrain, d'étiologie et de thérapeutique, expliquait la mort dans 31 cas sur 43.

Dans les 12 cas restants, voici ce que nous avons noté, chemin faisant :

1 fois l'abcès était unique, mais mal drainé ;
2 — — — — — mais compliqué de métastase pulmonaire ;
1 — — — — — ouvert dans le duodénum ;
2 — — — — — — — la grande cavité péritonéale.

(1) Ces 43 protocoles et 150 observations d'abcès du foie ont été publiés intégralement dans les *Bulletins de la Société méd.-chir. de l'Indochine*, 1935.

Il ne reste donc que 6 cas où la mort a été causée par autre chose que la simple extension anatomique de l'abcès.

CARACTÈRES ANATOMIQUES ET STADE ÉVOLUTIF DES ABCÈS :

Abcès ulcératifs	39
Abcès enkystés	1
Abcès résiduels	1
Abcès cicatrisés	2

Une fois, le processus infectieux avait réduit la glande hépatique en une masse putride, tout entière au stade de liquéfaction. Pas une partie du lobe droit n'était intacte. On ne retrouvait un peu de tissu hépatique qu'à l'extrémité du lobe gauche (protocole 22). 4 fois, il s'agissait, au contraire, d'abcès refroidis parmi lesquels 2 étaient *cicatrisés spontanément*, mais coexistaient avec d'autres foyers virulents. Dans ces cas, comme le pensait Fontan, il semble qu'il s'agisse moins de foyers indépendants et successifs que d'une maladie unique dont la virulence s'accroît au lieu de s'éteindre.

LÉSIONS ASSOCIÉES :

A. 33 lésions thoraciques se décomposant en :

- 10 envahissements pulmonaires par métastase ou propagation ;
- 6 collections pleurales ;
- 3 — — interlobaires ;
- 3 pneumonies intercurrentes ou précurrentes ;
- 9 péricardites : purulentes, 3 ;
- séreuses, 6.

Notons que ces 3 pyopéricardes coexistaient avec des abcès du lobe droit. Le pyopéricarde n'est par conséquent pas, comme on le prétend, l'apanage exclusif des abcès du lobe gauche. En outre, dans tous les cas, il y avait contiguïté et non continuité entre les deux foyers, car la barrière diaphragmatique était intacte. *La péricardite s'avère donc comme une complication, relativement grave et fréquente des hépatites suppurées, quel que soit leur siège.*

B. 25 lésions abdominales (dont certaines associées avec les précédentes) :

- 4 péritonites aiguës ;
- 4 ascites chroniques ;
- 2 inflammations des ganglions mésentériques ;
- 2 inflammations de la vésicule biliaire, dont 1 perforation ;

3 suppurations associées de la rate (2 fois il s'agit de tuberculose; 1 fois d'une septicémie d'origine indéterminée);
10 colites dysentériques graves (dont une perforation cæcale avec péritonite généralisée et une endo-appendicite suppurée).

Il nous paraît intéressant de signaler la fréquence relative des lésions associées de la rate et du segment typhlo-appendiculaire.

C. 3 lésions rénales :

2 abcès métastatiques du rein;
1 néphrite chronique.

Enfin, il y avait une fois une fracture du crâne et une rupture traumatique de la rate, qui permirent de découvrir chez le sujet des abcès multiples du foie latents et méconnus.

Si nous considérons la statistique sous un aspect plus général, nous verrons que ces différentes complications : multiplicité des abcès, lésions thoraciques ou abdominales associées, coexistaient et s'intriquaient entre elles 40 fois sur 43 cas.

Dans 3 cas seulement, la lésion était un abcès du foie solitaire; dans 2 de ces cas, il y avait des lésions de dysenterie associée que nous ne considérons pas comme une complication, mais comme une cause. Tout ceci revient à dire que l'abcès du foie tue par ses complications 9 fois sur 10, ce qui concorde avec les enseignements de la clinique.

Le mode de traitement (aspiration ou opération) n'y aurait rien changé.

CAUSES POSSIBLES DE LA MORT :

L'origine des abcès a été :

Inconnue	23 fois	
Dysentérique	10 —	
Tuberculeuse	5 —	(chiffre relativement important).
Septicémique	3 —	
Angiocholitique	2 —	
Total.....	43 —	

Dans les 10 cas où des lésions dysentériques ont été trouvées, la preuve de leur origine amibienne a été fournie deux fois :

1 fois, présence du parasite dans la sous-muqueuse;
1 — — — — le pus de l'abcès.

On voit par ce tableau que des lésions ulcéreuses de l'intestin peuvent être invoquées comme causes d'abcès du foie dans moins d'un quart des

cas, et que ces lésions ont prouvé leur origine amibienne deux fois seulement. Nous voici loin des chiffres fournis par d'autres auteurs, Rogers par exemple, qui, se basant comme nous sur des constatations nécropsiques, invoque l'amibiase dans 76 % des cas d'abcès du foie; également loin de Lacaze et Melnotte (87 % des cas).

Nous croyons donc avoir le droit de conclure que l'amibiase n'est pas, au Tonkin, la seule cause des abcès du foie. Il y en a bien d'autres et il n'y a d'autres moyens de les dépister que des examens répétés, à la fois bactériologiques et anatomo-pathologiques. *Le dogme de l'amibiase, seul agent des abcès du foie, est à reviser au Tonkin.*

Lés

Le
vidu
E
per
carc
(Fal
mer
que
fibr
mer
ces
de
int
et
cap
des
est
mi
nis
d'h
qu
en
fib
dis
qu
de
n'
fè
d'
m

97
nota
A

REVUE ANALYTIQUE

I. — APPAREIL CIRCULATOIRE (1)

Lésions inflammatoires.

Les myo-endocardites des maladies infectieuses peuvent-elles être individualisées par leurs aspects histologiques ?

En ce qui concerne la grippe, une petite épidémie survenue en 1935 a permis à Roulet [44] d'observer, dans une même caserne, 2 cas de myo-cardite aiguë, cette complication étant demeurée très rare en 1918 (Fahr, en signale 1 cas sur 246 autopsies, et Glaus et Fritzsche, 1 également sur 350 autopsies). Dans un premier cas où la maladie n'a évolué que pendant quinze jours, on note des altérations dégénératives de la fibre cardiaque dont le protoplasma est désintégré, granuleux ou largement vacuolaire; aucune réaction leucocytaire n'apparaît au contact de ces produits de désintégration, mais, entre ces larges bandes sinueuses de fibres altérées, disposées sans localisation élective, existent des lésions interstitielles caractérisées seulement par l'abondance des cellules rondes et la mobilisation des histiocytes; les fibroblastes sont tuméfiés et les capillaires nettement congestifs. A côté de ces lésions diffuses existent des foyers miliaires comparables, dans lesquels la tuméfaction trouble est segmentaire, sans rupture du sarcolemme; autour de ces foyers minimes de désintégration, qui ont des bords abrupts, un début d'organisation se manifeste également par la présence de cellules rondes et d'histiocytes.

Le deuxième cas, qui se termina par la mort seulement le vingt-cinquième jour, démontre la cicatrisation possible de ces lésions qui, tout en demeurant de même ordre, se montrent plus évoluées: au niveau des fibres ce sont les images vacuolaires qui dominent, disposées en foyers disséminés; autour d'elles, c'est encore l'absence d'infiltration cellulaire qui est remarquable; la sclérose est très lâche, sans participation évidente des cellules conjonctives; ce sont les fibres réticulaires les plus fines qui, n'étant plus maintenues par les éléments contractiles, s'étendent, prolifèrent et jouent un rôle essentiel dans la cicatrisation, sans intervention d'aucun tissu de granulation, à la manière de ce qui se produit dans la myocardite dite séreuse et parfois chez les basedowiens.

Au cours de la variole, le myocarde est histologiquement lésé dans 97 % des cas, et les constatations de Herzog et Rodriguez [22] s'opposent nettement à ce que nous venons de voir pour la grippe, par la localisa-

(1) C'est à dessein que nous n'utiliserons pas ici, quelle que soit leur importance, les travaux dont le lecteur peut consulter le texte original dans les *Annales d'Anatomie pathologique*.

tion purement interstitielle des lésions : ici la fibre cardiaque est intacte, seules quelques rares vacuoles adipeuses y sont notées, et ce sont essentiellement les parois endothéliales des lacs capillaires qui prolifèrent et s'entourent de manchons, de nodules sub-miliaires riches en leucocytes de tous ordres. La nécrose manque constamment, et, par contraste avec le rhumatisme, le voisinage des vaisseaux volumineux est respecté, la localisation des lésions est électivement péri-capillaire.

Tous autres encore sont la localisation et l'aspect des myo-endocardites gonococciques. Dans 3 cas observés par *Sabathié* [45], les lésions végétantes de l'endocarde siégeaient sur le bord adhérent des valvules aortiques; mais ces lésions ne constituent que l'extériorisation de véritables abcès situés dans la profondeur de la cloison inter-auriculaire. Ces foyers de myocardite suppurée de la cloison sont le fait initial, l'infiltrat phlegmoneux s'étend peu à peu, et toujours semble-t-il vers les cavités gauches, pour ulcérer l'endocarde par sa couche profonde. *Sabathié* demande que ce mécanisme soit retenu; dans ses observations, l'épaississement fusiforme de la cloison inter-auriculaire, la localisation endocardique sur le bord adhérent des valvules, lui sont autant de preuves du début profond des lésions. Parmi les myosites gonococciques, celle-ci serait favorisée par la pauvreté de la vascularisation du septum. Il serait intéressant chez de tels malades d'étudier les troubles de la conductibilité qui orienteraient le diagnostic.

C'est ce qu'a fait *Mahaim* [33] chez des malades atteints d'endocardites mitrales dans une nouvelle série de recherches sur les lésions du faisceau de His-Tawara dont la branche gauche peut être détruite lorsqu'une valvulite mitrale gagne de proche en proche le septum par l'intermédiaire de la grande valve. Les lésions peuvent même, à travers le septum, gagner la valvule tricuspide, et d'autre part atteindre à travers la cloison la branche droite du faisceau dont la destruction ne doit pas être attribuée dans tous les cas à des lésions d'artériolite, car l'endocardite mitrale et la septite qui en dérive peuvent être à son origine.

L'envahissement de l'endocarde par un foyer inflammatoire myocardique sous-jacent est également noté par *Baker* [1] au cours de la tuberculose qui, on le sait, atteint rarement le cœur, les lésions d'endocardite valvulaire proprement dite demeurant discutées.

Parmi les autres atteintes inflammatoires rares du myocarde, il faut citer aussi la maladie de Hodgkin qui, dans un cas de *Daloux, Fabre et Pons* [10] fut une trouvaille d'autopsie malgré sa diffusion. Les auteurs insistent sur l'aspect histologique très particulier qu'entraîne la dégénérescence de la fibre cardiaque; celle-ci, au stade terminal de son atteinte, reprend l'aspect du myoblaste que l'on distinguera de la cellule de Sternberg par son protoplasma moins clair, plus grenu, son noyau plus homogène, plus riche en chromatine.

Rhumatisme.

De nombreux auteurs se sont, comme chaque année, attachés à l'étude du cœur rhumatismal.

Le terme de nodule d'Aschoff ne s'applique qu'à l'aspect nodulaire prolifératif du microgranulome rhumatismal, qui est précédé par un stade de turgescence fibrinoïde de type exsudatif, et suivi par un stade

de cicatrisation fibreuse, scléreuse à son stade ultime. C'est pourquoi *Duvoir, Pollet et M^{re} de Cursay* [14] demandent que lui soit substituée l'appellation de nodule d'Aschoff-Klinge, ce dernier ayant décrit les stades 1 et 3. Ces auteurs le considèrent comme « le type de l'inflammation allergique ou mieux hyperergique, réponse d'un mésenchyme sensibilisé à l'introduction d'un réactogène de nature inconnue, mais surtout comme un processus inflammatoire de sursensibilité par intolérance héréditaire ». A l'opposé de cette opinion, *Craciun* [60] admet que la variabilité, le polymorphisme même du micro-granulome rhumatismal, le rapprochent plus des lésions infectieuses que des lésions allergiques.

Il existe des lésions histologiques de la valvule mitrale dans tous les cas de rhumatisme cardiaque selon *Gross* [19]; leur aspect varie avec le degré d'acuité de l'affection, l'âge du sujet et ses réactions d'immunité, si bien que l'on peut distinguer les cas où la mort survient un an, deux ans après la première atteinte, en période aiguë après des crises répétées, en asystolie sans récédive aiguë, et enfin au stade franchement chronique. Après un an l'infiltration leucocytaire de l'endocarde est intense et polymorphe, disposée en palissades perpendiculaires à la surface; cette disposition est moins nette après deux ans, les polynucléaires disparaissant après des crises répétées; puis, au stade chronique, toute infiltration leucocytaire fait défaut. Les nodules d'Aschoff subissent également des variations : surtout nombreux, sous-endocardiques et myocardiques, dans les formes aiguës récentes, ils manquent dans les formes chroniques anciennes. *Gross* insiste encore sur l'aspect vallonné, dédoublé, de l'endocarde, signe tout à fait significatif dans les formes aiguës surtout.

Les troncs des artères coronaires n'échappent pas non plus à l'atteinte du rhumatisme, mais il faut ici, avec *Gross, Kugel et Epstein* [103] faire la part des lésions actives et spécifiques, lésions directes, et celle du vieillissement anormal des artères, lésions indirectes. En effet, dans environ 15 % des cas, il existe des coronarites nécrosantes avec tous leurs caractères, mais de plus, et cela chez presque tous les rhumatisants dont le cœur a été touché, on note que les modifications qu'entraîne l'âge sont plus intenses et plus précoces que chez les sujets normaux. Malgré la variabilité relative de ces modifications d'un sujet à l'autre, on ne peut pas considérer que la sclérose élastique de l'intima, normale après trente ans; l'élastification de la média, la fusion de ces deux tuniques à la membrane élastique, normales après trente cinq ans, soient des phénomènes physiologiques quand ils sont notés par exemple chez des enfants de cinq à quinze ans. Et c'est précisément ce vieillissement accéléré des coronaires qui constitue au cours des stades inactifs de la maladie un handicap très sérieux pour les malades qui en sont atteints.

On sait avec quelle prédilection les endocardites infectieuses subaiguës frappent des cœurs antérieurement lésés; le rhumatisme est donc souvent relevé dans les antécédents de tels malades, mais, pour *von Glahn et Pappenheimer* [18], on n'insiste pas assez sur l'association obligatoire des deux lésions : « Il faut, disent-ils, qu'il existe des végétations rhumatismales évolutives de l'endocarde pour que les bactéries s'y implantent; c'est au niveau de lésions rhumatismales mal éteintes seulement que l'endocardite infectieuse subaiguë peut évoluer. » Leur statistique comporte 26 cas dont 24 présentaient cette association lésionnelle sur la même valvule, des nodules d'Aschoff apparaissant nombreux dans 12 cas.

Expérimentation.

La maladie d'Osler fait l'objet d'un travail expérimental de *Cornil, Mosinger et Jouve* [8], qui réussissent à reproduire la maladie sans traumatisme antérieur des valvules, ce qui semble être le premier succès chez le chien. Leurs trois animaux moururent ou furent tués après 12, 22, 74 jours, et chez les deux derniers les auteurs constatent l'existence de lésions typiques des petits vaisseaux et du système réticulo-endothélial. *Thomson* [55] provoque lui aussi des endocardites, mais chez le lapin, à l'aide de staphylocoques, et après injection intra-veineuse de colorants vitaux qui s'accumulent dans les cellules conjonctives des valvules et modifient leurs réactions.

Athérome.

Il est classique d'admettre que les lésions de l'athérome subissent des variations liées à l'âge du sujet; c'est ainsi qu'avant cinquante ans la fibro-sclérose domine, collagène seulement à partir de quarante ans, alors que dans l'âge avancé l'abondance des lipoides est extrême, la fibrose manquant à peu près totalement.

Comment étudier de plus près les variabilités de ces réactions vasculaires vis-à-vis des lipoides, pour saisir leurs stades initiaux ? *Leary* [115, 117] prend comme matériel d'étude, d'une part chez des sujets jeunes les fines ramifications apparemment intactes de troncs coronaires largement atteints, de l'autre les artères coronaires de sujets jeunes morts d'affections quelconques, et enfin les coronaires prélevées sur des cœurs congénitalement malformés.

Il arrive à la synthèse suivante : la première modification observée est l'accumulation de lipoides sous l'endothélium du vaisseau, dans la zone où la force qui s'y applique est la plus grande. Ces lipoides sont bientôt absorbés par des phagocytes qui dérivent vraisemblablement du conjonctif sous-endothélial. C'est autour de ces lipophages et jamais avant leur apparition, que la fibrose se développe peu à peu, sans trace de collagène chez les sujets de moins de quarante ans, la surface des lésions, proche du sang circulant, s'irriguant par imbibition, alors que la zone profonde, de plus en plus distante à mesure qu'elle épaisse, subit une ischémie relative. C'est secondairement à cette mauvaise irrigation que la nécrose apparaît, et cela nécessairement au point le plus éloigné de la lumière vasculaire.

Puis, les processus nécrotiques s'accroissant, une nouvelle poussée d'infiltration graisseuse, dégénérative cette fois, apparaît, s'entoure de lymphocytes, en même temps qu'apparaît la nécrose fibrinoïde et enfin la thrombose qui sera le plus souvent la cause de la mort.

Ces lésions peuvent s'observer chez le nouveau-né atteint de cardiopathie congénitale; l'inflammation n'y apparaît que tardivement, avec la nécrose secondaire du foyer athéromateux.

Chez les sujets âgés, au contraire, le métabolisme du cholestérol est considérablement ralenti, les lipophages forment des amas énormes, qu'aucune sclérose ne vient encercler et qui, mal irrigués, se nécrosent

d'emblée; l'abcès athéromateux primaire est ici l'essentiel des lésions, avec l'occlusion ou la rupture vasculaire qui en sont les conséquences, par opposition à la nécrose secondaire, tardive, des foyers athéromateux chez les jeunes. Le cholestérol et ses dérivés sont l'élément primordial de ces lésions de modalités diverses, qui ont encore ceci de commun de siéger uniquement sur l'intima de l'artère à sa face profonde.

Il n'en va pas tout à fait de même chez les animaux que Duff [88] soumet à un régime riche en cholestérol; si les lésions dominent là aussi sur l'intima, il existe cependant des dépôts de lipoïdes dans la média et au niveau des viscères, ce qui impose une réserve sur l'identité pathogénique de l'athérome expérimental et de l'athérome humain. Du reste, pour Duff, la surcharge lipoïdique ne serait pas le phénomène anatomique initial de l'athérome; elle ne surviendrait qu'à la suite d'altérations locales, du reste inconnues, qui en seraient l'amorce, le rôle pathogénique des troubles du métabolisme du cholestérol n'ayant jamais été prouvé sur des bases précises.

Divers.

Audibert, Poursines, Giraud-Costa et Jouve [71] insistent sur une technique qui permet de localiser avec précision le point oblitéré des vaisseaux coronaires et l'infarctus qui est la conséquence de cette oblitération: c'est la radiographie du cœur après injection lipiodolée de ses vaisseaux par la méthode de Roussacroix et Raybaud. On peut même ainsi découvrir des oblitérations qui, quand elles siègent dans des zones silencieuses du myocarde, demeurent sans cela méconnues.

Bouchut, Levrat, Froment et Loras [4] reprennent l'étude des complications cardiaques des cirrhoses pigmentaires, complications qui peuvent dominer le tableau clinique, l'asystolie étant seule notée alors que la cirrhose n'est découverte qu'à l'autopsie, ou à l'inverse, les signes cardiaques étant frustes ou manquant complètement malgré une hypertrophie notable du cœur vérifiée après la mort.

Le myocarde de ces sujets apparaît dépourvu de toute lésion inflammatoire active ou scléreuse, et seules les colorations par le ferrocyanure de potassium, indispensables et trop souvent omises, viendront déceler la surcharge sidérosique extrême des tissus. La fibre cardiaque elle-même est criblée de grains pigmentaires, surtout au voisinage des pôles du noyau, et parfois les myo-fibrilles sont refoulées, d'où formation d'un véritable sac pigmentaire qui peut se rompre. Le pigment diffuse alors dans les interstices conjonctifs où il est repris par des macrophages.

Cette infiltration pigmentaire parfois massive est-elle seule responsable de l'hypertrophie cardiaque? Il ne semble pas qu'on puisse l'admettre puisqu'elle existe dans des cirrhoses pigmentaires sans hypertrophie cardiaque. Les troubles endocriniens et l'anémie relative de ces malades ne sont vraisemblablement eux aussi que des phénomènes associés; peut-être faut-il tenir compte de l'importance de l'hémolyse sur le fonctionnement du cœur, dont l'hypertrophie a été décrite par Froment et Bonnet au cours de l'ictère hémolytique, et par Gley, Lumière et Grange après injection expérimentale de substances hémolysantes.

La production expérimentale d'une circulation collatérale cardiaque a

été tentée par Beck, Tichy et Moritz [3, 38] qui, ayant remarqué que des vaisseaux pouvaient se développer au sein d'adhérences péricardiques, ont essayé de reproduire le fait chez le chien par une série d'interventions échelonnées sur plusieurs mois. Ils transplantent au contact du cœur une sorte de lit de graisse prélevée dans la région péricardique, médiastinale, ou même sur l'épiploon par une brèche diaphragmatique; puis ils provoquent la formation d'adhérences par des lésions mécaniques du myocarde (incisions superficielles, inclusion de grains d'émeri), et ultérieurement, quand le chien a retrouvé une activité normale, ils ralentissent la circulation dans les coronaires par la fermeture graduelle de fines agrafes. Il leur a été donné de vérifier la possibilité d'une néoformation vasculaire suffisante pour que l'animal survive, grâce à des anastomoses épicaudiques de coronaire à coronaire d'une part, de coronaire à vaisseaux du péricarde pariétal d'autre part. Dans la discussion qui suit ce travail, nous apprenons que Beck a appliqué une technique chirurgicale analogue à plusieurs sujets atteints de sclérose coronaire, et cela avec des résultats tels qu'il parle « d'un champ nouveau ouvert à la chirurgie ».

Scott, Seecof et Hill [145] étudient les lésions des artérioles des muscles striés au cours des hypertensions dites essentielles. Il faut retenir comme tests de l'atteinte vasculaire, par ordre de gravité croissante, l'épaississement des parois, leur hyalinisation, l'infiltration de graisses et les lésions nécrotiques, les auteurs ne retenant pour leur statistique que les sujets de moins de quarante-six ans, pour éviter que des lésions fortuites dues à l'âge soient causes d'erreurs. Sur 386 autopsies, les lésions des artérioles musculaires étaient les mêmes que celles des artérioles du rein dans 60 % des cas; du reste la proportion des sujets, de race noire surtout, morts d'urémie, est importante dans cette série. Il faut noter aussi que la biopsie d'un fragment de muscle a donné aux auteurs des résultats tout à fait superposables, pour un même muscle, à ceux de l'autopsie, et ils attachent une certaine importance à cette investigation chez les hypertendus.

II. — RATE

Il est possible, d'après Giese [165], grâce à l'examen histologique de la rate au seul point de vue de sa réplétion sanguine, de déterminer quelle a été la cause de la mort. Dans la pratique, 2 cas se présentent : dans un premier groupe de faits, le sang apparaît très abondant sur les coupes, sa diffusion étant homogène, totale, ou au contraire localisée à la pulpe rouge en même temps que les parois des lacs sanguins sont sclérosées. Il s'agit là de phénomènes de stase, aigus et brutaux, ou au contraire chroniques, qui s'observent chez les cardiaques. Dans un second groupe de faits, la rate est au contraire plutôt anémique, mais sa pulpe contient des trainées hématiques situées près des travées conjonctives, près des sinus. Cet aspect anatomique très particulier n'est pas le fait de telle ou telle affection, mais permet d'affirmer que le sujet a succombé dans l'asphyxie. D'après Giese, une seule exception est à signaler à cette règle : après les péritonites du quadrant supérieur gauche de l'abdomen et de certaines pleurésies gauches, la rate présente les mêmes lésions; par oppo-

sition, elles manquent après les asphyxies du nouveau-né, ce que l'on peut sans doute attribuer à un jeu réflexe différent de celui de l'adulte.

Jaffé [168] étudie les lésions de la rate dans les leucémies et constate que les altérations des trabécules mériteraient d'être recherchées plus régulièrement. Lorsqu'elles contiennent des veines, on voit l'endothélium de celles-ci souligné par l'infiltration cellulaire qui gagne peu à peu de dedans en dehors jusqu'à ce que la trabécule ne soit plus visible. Lubarsch, Fried, avaient déjà signalé ce fait que l'on peut constater aussi en ce qui concerne les vaisseaux du foie et du poumon. Pour les trabécules de petite taille, avasculaires, il semble que les cellules leucémiques naissent directement des fibrocytes.

Au cours de l'hémogénie, l'efficacité remarquable de la splénectomie incite Levrat [171] à revenir sur les modifications spécifiques du parenchyme de la rate. Il note dans un cas l'hypertrophie de la pulpe blanche, les corpuscules de Malpighi contenant des centres clairs riches en mitoses, et, dans la pulpe rouge, le développement d'îlots myéloïdes avec hyperplasie réticulaire. Ces altérations sont trop souvent notées par les auteurs pour devoir être négligées, mais Levrat considère leur interprétation comme difficile : sont-ce des lésions fondamentales, ou des réactions secondaires aux hémorragies répétées ?

Houcke [166] rappelle que l'unité est loin d'être faite sur les lésions spléniques de ces purpuras chroniques essentiels. La présence d'amas de plaquettes dans les sinus ne peut être retenue; l'hypertrophie réticulaire avec tuméfaction de l'endothélium lui paraît être fréquente sinon constante. « Quant à la réaction myéloïde, dit-il, elle est vraisemblablement consécutive à la reviviscence du pouvoir myéloïde que possède à l'origine le système réticulo-endothélial. »

Les altérations élémentaires de la rate en pathologie sanguine sont reprises par Houcke [166] qui, adoptant l'essentiel de la classification d'Aubertin, distingue : la réaction hématopoïétique qui peut être embryonnaire, myéloïde ou lymphoïde; les réactions réticulo-endothéliales; les réactions hémolytiques et enfin les réactions vasculaires et fibreuses, chaque chapitre donnant lieu à de nombreux exemples illustrés des affections envisagées.

Les réticulo-fibroses de la rate et leurs principaux groupements anatomo-cliniques ont également donné lieu à un important travail. Mesimy [174] dans sa thèse récente, après avoir détaillé toute l'étude de l'anatomie microscopique normale, de la circulation, des réactions physiologiques de la rate, insiste sur la nécessité de l'emploi de techniques histologiques multiples qui seules permettent de préciser le mode d'apparition et d'évolution des lésions élémentaires de cet organe. Il apporte entre autres une étude détaillée du syndrome de Banti et reprend la distinction en un stade précoce avec altérations inflammatoires, et d'un stade d'organisation qui répond à la description même de Banti. Il faut insister sur la fréquence, à ce stade, de foyers hémorragiques péri-folliculaires, foyers dont le degré d'organisation est variable. La polarisation péri-artérielle plus ou moins nette des lésions, l'extension de la réticulo-fibrose vers les follicules, vers les cordons, vers la capsule et les travées, sont autant de caractéristiques anatomiques essentielles.

III. — ORGANES LYMPHOÏDES

Maladie de Hodgkin.

Un travail très important de Gräff [188] nous apprend dans quelle mesure on peut trouver, au niveau de la muqueuse de l'épipharynx, les lésions que l'auteur croit initiales, de la lymphogranulomatose. Son argumentation est la suivante : sur 12 cas de maladie de Hodgkin venus à l'autopsie, il a pratiqué la section complète du pharynx, exploration qui est pratiquement toujours omise, et a trouvé, 3 fois sur la muqueuse épipharyngée, 4 fois au niveau des cavités para-nasales du sphénoïde, une ulcération de la muqueuse reposant sur une infiltration hodgkinienne. Le voisinage de la fossette de Rosenmüller semble être une localisation particulièrement fréquente, et dans chaque cas ces lésions ulcéro-hypertrophiques, bien visibles à l'œil nu, étaient situées du côté de l'adénopathie cervicale initiale et prédominante.

Ces constatations ont une grande signification théorique : nous voyons ici, comme pour une maladie infectieuse telle que la tuberculose, une lésion locale qui sert de porte d'entrée, une voie lymphatique qui sert de mode de propagation, d'où un véritable complexe primaire. On ne doit pas se contenter de constater rapidement que le pharynx n'est pas modifié chez ces malades; c'est au niveau de l'anneau de Waldeyer qu'il faut savoir vérifier la présence ou l'absence d'une ulcération primitive; au moins l'autopsie a-t-elle permis à Gräff la vérification ultime de cette notion.

P. GAUTHIER-VILLARS.

SOCIÉTÉ ANATOMIQUE DE PARIS

(106^e ANNÉE)

Séance du 2 juillet 1936.

Présidence de M. G. Roussy.

SOMMAIRE

I. — COMMUNICATIONS

Anatomie pathologique.

ALBOT (GUY). — Sur la classification anatomo-clinique des hépatites et des cirrhoses	906	MARCHAND (L.). — Tumeur cérébrale d'origine dure-mérienne à symptomatologie mentale et à caractères particuliers	934
ALDOT (GUY). — Le syndrome anatomo-clinique des hépatites parenchymateuses diffuses	920	MÉNARD (LOUIS). — Ostéomyélite de la hanche	903
DAENVILLE (E.-FRANÇOIS) DE LA TOURNELLE. — Linite plastique de l'estomac. Péritonite cancéreuse tuberculoïde avec ascite abondante...	939	RUTISHAUSER (M.). — Ostéodystrophie néphrogène (expérimentale).	905
FISSINGER (N.), BERGERET, RUTISHAUSER (M.) et MESSIMY (R.). — Gastrite néoplasique hémorragique	905	TINEL (J.), UNGAR (G.) et BRINCOURT (J.). — Etude comparée des lésions pulmonaires expérimentales d'origine nerveuse.....	898
		II. — ÉLECTIONS.....	941

I. — COMMUNICATIONS

ÉTUDE COMPARÉE DES LÉSIONS PULMONAIRES EXPÉRIMENTALES
D'ORIGINE NERVEUSE

par

J. Tinel, G. Ungar et J. Brincourt.

Depuis l'avènement de l'ère bactériologique, les influences nerveuses ont été complètement négligées dans la pathologie viscérale. On hésite généralement à admettre la possibilité d'une lésion organique par simple modification de l'innervation. On a tort, à notre avis, de contester l'influence pathologique du système nerveux sur les viscères, et la littérature physiologique et médicale du XIX^e siècle est très riche en faits tendant à démontrer cette influence. Certes, ces faits demandent à être révisés en tenant compte de la notion de l'infection microbienne.

Parmi les lésions organiques d'origine nerveuse, les modifications pulmonaires consécutives à la section des vagues sont les plus anciennement connues. Signalées déjà par Valsalva et par Morgagni, elles ont été très soigneusement étudiées par les grands physiologistes du XIX^e siècle : Lagallois, Schiff, Traube, Claude Bernard, Vulpian, etc. Ces lésions, semblables à celles de la pneumonie et de la bronchopneumonie, sont généralement désignées sous le nom de « pneumonie vagale ». Nous n'insistons pas ici sur les nombreuses théories émises pour expliquer le mécanisme de la pneumonie vagale. L'opinion la plus répandue est l'origine infectieuse de la lésion. Nous croyons pouvoir fournir une objection importante à cette hypothèse en montrant l'existence de lésions une ou deux heures après la section du nerf, intervalle absolument insuffisant pour la production d'une infection microbienne.

Des lésions pulmonaires d'une autre nature ont pu être déterminées par action nerveuse. Nothnagel, Brown-Séquard, et plus récemment Oberling et Callo, ont montré la production de lésions hémorragiques du poumon par excitation de certaines régions encéphaliques. Les observations cliniques et expérimentales de C. Vincent, de Roussy et Mosinger, de Temple Fay, etc., ont démontré d'autre part la possibilité de lésions analogues par excitation de certaines régions de la moelle et des racines rachidiennes. Nous-mêmes avons tout récemment attiré l'attention sur la production expérimentale de lésions pulmonaires hémorragiques et œdémateuses par excitation électrique des racines postérieures du chien de C4 à D7. Nous avons précisé le trajet et la nature des voies nerveuses conduisant l'influx capable de déterminer ces lésions (1).

(1) UNGAR (G.), GROSSIORD (A.) et BRINCOURT (J.) : *Ann. d'Anat. path.*, 1936, t. 13, p. 189.

La présente note est destinée à l'étude comparée des lésions pulmonaires provoquées par des interventions expérimentales sur les nerfs du poumon :

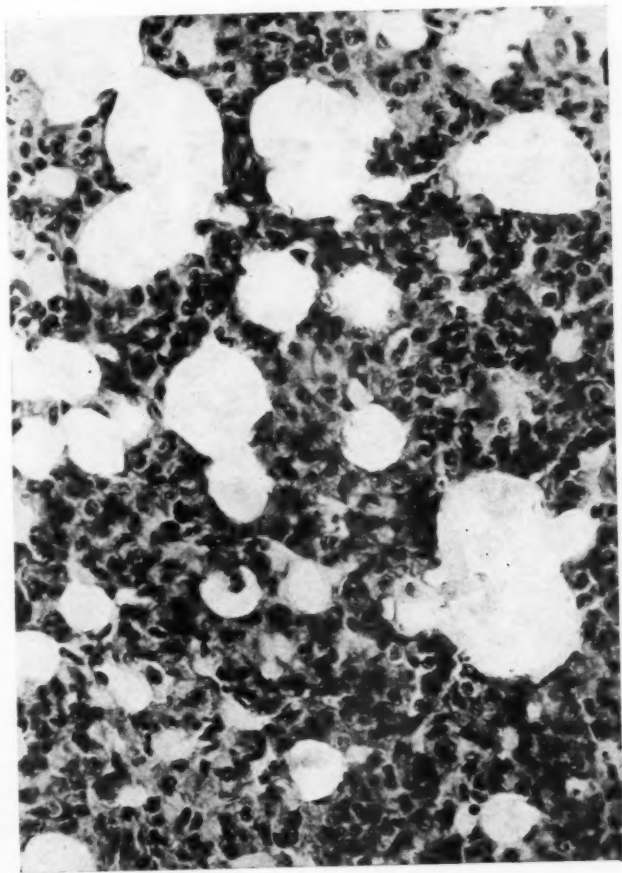


FIG. 1. — Coupe de poumon de cobaye prélevé deux heures après la section d'un des pneumogastriques.

a) Une première série de faits concerne les lésions consécutives à la section de l'un des pneumogastriques au cou, suivie ou non d'excitation électrique. Il semble bien que la section seule suffit pour provoquer des

lésions pulmonaires et que l'excitation du bout périphérique du nerf ne modifie en rien les réactions. Les lésions ainsi provoquées débudent environ une heure après la section et vont en s'accroissant pendant les premiers jours. Elles ne semblent pas être mortelles chez le cobaye qui survit parfaitement bien. Les animaux sacrifiés le neuvième jour ne montrent

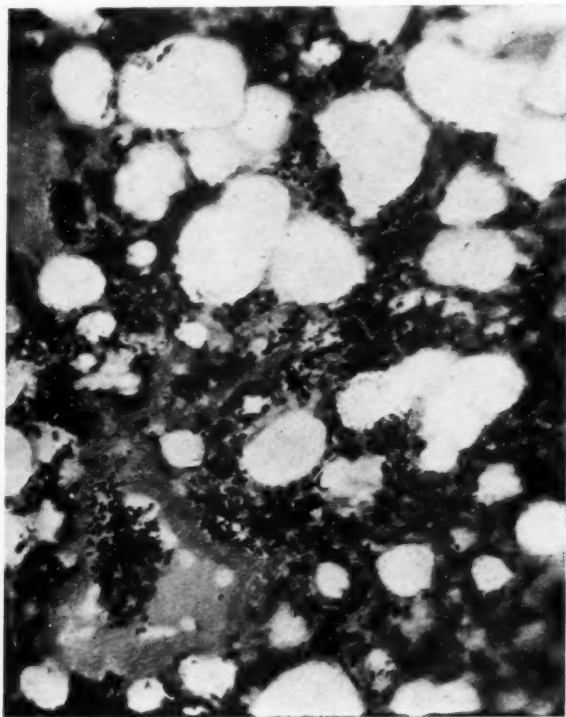


FIG. 2. — Coupe de poumon de chien prélevé une heure après l'excitation électrique du bout périphérique de la racine postérieure D1.

plus que des lésions insignifiantes et parfois nulles. L'aspect anatomique de cette lésion est celle de la classique pneumonie vagale : foyers d'hépatisation brun rougeâtre disséminés, parfois à allure lobaire, mais toujours bilatéraux, sans qu'on puisse parler de prédominance du côté où le vague a été coupé. Leur aspect microscopique est celui d'une intense desquamation de l'épithélium alvéolaire. Les cavités des alvéoles sont remplies de cellules épithéliales et de leucocytes, les parois alvéolaires sont consi-

dérablement épaissies et le tout offre l'image d'une alvéolite aiguë. Les réactions vasculaires paraissent secondaires : les capillaires sont dilatés, parfois il y a même un peu d'extravasation de globules rouges, mais toutes ces réactions sont très discrètes (fig. 1).

b) Tout autre est l'aspect des lésions déterminées par l'excitation des racines postérieures ou plus simplement par celle du phrénique qui contient une partie des fibres issues de ces racines. Ici, d'ailleurs, la section est insuffisante, c'est l'excitation du bout périphérique qui est efficace. Le délai d'apparition des lésions est le même que précédemment. Quant à leur durée, nous n'avons pas fait jusqu'ici de recherches systématiques. Macroscopiquement les lésions ainsi déterminées se présentent sous trois formes principales : foyers infarctoides disséminés, petites taches lenticulaires rouge vif plus ou moins confluentes ou plages d'œdème blanchâtres. Quel que soit leur aspect, ces lésions sont aussi toujours bilatérales, sans rapport avec le côté excité. Lorsqu'on regarde des lésions au microscope, on constate la grosse prédominance des modifications vasculaires : énorme dilatation des capillaires avec épaississement des cloisons interalvéolaires, extravasation de globules rouges déterminant des infiltrations sanguines étendues, et enfin œdème toujours présent, mais pouvant dominer parfois les autres éléments de la lésion (fig. 2). Nous n'insistons pas sur la fréquente coexistence de plages d'emphysème et de zones d'atélectasie.

Des lésions du même type, œdémateuses et hémorragiques, ont pu être provoquées par l'excitation des sinus carotidiens. Dans certains cas, nous avons pu produire de cette façon un véritable œdème aigu du poumon. Ces faits vont à l'appui de la théorie soutenue depuis quelques années par Wassermann et par Frugoni, sur l'origine sino-carotidienne de certains œdèmes aigus. Il semble s'agir là d'un réflexe à point de départ sino-carotidien et passant par la voie centrifuge des nerfs vasomoteurs pulmonaires des racines postérieures.

On peut se demander dans quelle mesure les faits que nous venons de relater peuvent fournir l'explication de certaines lésions observées en clinique humaine. Les modifications pulmonaires dues à l'excitation des racines postérieures ou des sinus carotidiens rappellent tantôt l'aspect d'un infarctus, tantôt celui d'un œdème pulmonaire aigu. L'intervention du système nerveux dans la production des infarctus a été soutenue par Delarue, Justin-Besançon et Bardin, et nous pensons en effet que ceux-ci résultent d'une vasodilatation intense par réflexe d'axone. Quant à l'œdème aigu, son origine nerveuse a été maintes fois soupçonnée et les expériences résumées ci-dessus montrent la possibilité d'œdèmes pulmonaires réflexes par excitation des zones vasosensibles.

Quant à la pneumonie vagale, elle est parfois observée en clinique et désignée sous le nom impropre de bronchopneumonie de déglutition. D'un autre côté, il n'est pas du tout invraisemblable que le système nerveux joue un rôle plus ou moins direct dans le déterminisme des congestions pulmonaires, des pneumonies ou bronchopneumonies.

(Laboratoire de l'Hospice de La Rochefoucauld.)

DISCUSSION. — *M. Delarue.* — Les expériences de MM. Tinel, Ungar et Brincourt présentent une importance qui ne saurait échapper à tous ceux qui cherchent à préciser la physio-pathologie des lésions pulmonaires. Depuis plusieurs années déjà j'ai entrepris au laboratoire d'Anatomie pathologiques de la Faculté, avec T. de Sanctis Monaldi, avec M. Valet-Bellot, ou avec P. Bardin, un certain nombre de recherches destinées à mettre en évidence le rôle du système neuro-végétatif dans la genèse d'un certain nombre de ces lésions. L'étude des infarctus pulmonaires expérimentaux d'origine embolique, que nous avons faite avec L. Justin-Besançon et P. Bardin, nous a montré que la constitution de l'infarcissement hémorragique du poumon est l'effet d'une brusque modification vasomotrice réflexe. Celle des lésions pulmonaires dites « interstitielles », caractérisées avant tout par une hyperplasie ou une atrophie de la trame pulmonaire, semblent également provoquées par des incitations neuro-végétatives. On peut en effet reproduire expérimentalement ces lésions, que nous avons appelées récemment, avec M. F. Bezançon, « pneumonie réticulée hypertrophique » ou « atrophique », en déterminant à la surface de la plèvre une incitation particulière, facilement réalisable sans l'intervention d'aucun agent microbien.

Mais ce n'est pas seulement à propos de lésions non infectieuses, *aseptiques*, que l'on peut démontrer la part prépondérante prise par le système neuro-végétatif dans la genèse d'altérations tissulaires complexes. Les travaux de M. J. Reilly l'ont mise en évidence dans le mécanisme de l'immunité et l'on peut se demander, avec lui et avec Ricker, si, dans une infection déterminée et spécifique, l'intensité et la forme des lésions ne sont pas réglées par une telle influence. Les recherches que nous poursuivons depuis un an avec P. Bardin, sous la direction de M. F. Bezançon, à propos de la tuberculose, semblent déjà confirmer cette manière de voir. Tous ces faits, susceptibles de modifier profondément le sens actuel des vocables d'infection et de morbidité, nécessitent évidemment de rigoureux contrôles.

Les recherches expérimentales qui, comme les nôtres, visent surtout à reproduire des lésions semblables à celles que l'on observe en pathologie humaine, mettent surtout en jeu des réflexes locaux dont les modalités dépendent évidemment de l'état du système neuro-végétatif de l'organisme qui en est le siège, c'est-à-dire de la *constitution* même de cet organisme. Les recherches de MM. Tinel, Ungar et Brincourt abordent le problème par une autre voie, diamétralement opposée à celle que nous avons suivie. Grâce à ces deux méthodes convergentes, il sera peut-être possible d'éclairer un peu des phénomènes physio-pathologiques dont le mécanisme intime est encore si mystérieux.

OSTÉOMYÉLITE DE LA HANCHE

par

Louis Ménard (Berck-Plage).

Ayant eu à traiter, en dix ans, dix cas d'ostéomyélite de la hanche, parfois foyer unique (un cas), de beaucoup le plus souvent localisation accompagnée d'autres foyers plus ou moins nombreux, nous avons constaté très régulièrement la subluxation rapide de la tête du fémur.

Radiographiquement, c'est-à-dire anatomiquement, l'évolution paraît restée assez semblable à elle-même. Cliniquement, au contraire, les observations sont très diverses. L'évolution nous a paru être ramenée à trois types :

Dans une première observation, un malade, C... (Louis), présente, en août 1934, un épisode fébrile avec douleurs de la hanche droite. La radiographie ne montre qu'une distension légère de l'articulation, la tête du fémur est refoulée dans le cotyle en dehors et en haut.

En novembre 1934, nous voyons pour la première fois le malade, tout le membre inférieur droit présente une infiltration diffuse considérable, type de phlébite, la paroi abdominale inférieure est également œdématisée, masquant la fosse iliaque interne droite.

Aucun mouvement ne peut être recherché ni obtenu au niveau des articulations du membre inférieur. Dès cette époque, nous faisons faire une radiographie montrant une ulcération considérable du toit du cotyle, mais la rotation externe du fémur est telle que la tête est masquée par le grand trochanter et, du fait de l'infiltration, à peu près invisible.

En quelques jours, nous pouvons réduire dans une large mesure la rotation externe et une nouvelle épreuve radiographique nous permet de trouver la tête du fémur subluxée paraissant en voie de fonte rapide, mais sans décalcification à distance.

Pour établir un diagnostic étiologique précis, nous pratiquons une ponction que nous voulons intra-articulaire, le trocart doit traverser plus de 10 centimètres de tissus mous avant de nous permettre d'obtenir par aspiration, à la seringue, un pus blanchâtre assez épais, en quantité relativement importante, 10 centimètres cubes environ. Le laboratoire de M. le docteur Mozer détermine le germe infectieux : staphylocoques dorés. Par principe, une inoculation au cobaye a été faite; l'animal, sacrifié deux mois après l'injection, ne portait aucune lésion tuberculeuse.

Très rapidement l'infiltration du membre a disparu à la suite d'un traitement médical par stock-vaccin, puis par auto-vaccin.

En juin 1935, une radiographie nouvelle montre que la tête du fémur semble s'être recalciifiée, ne s'est pas déformée, un ostéophyte apparaît au bord externe du cotyle. Nous le retrouvons plus net un an après, sur une dernière radiographie. Une arthrodèse de la hanche, extra-articulaire par greffon tibial, a été pratiquée pour éviter tout travail articulaire et pallier au danger d'activité nouvelle de la lésion.

Le second type nous est donné par l'observation de D... (Germain); ce malade est porteur d'une ostéomyélite fistuleuse typique, du tiers inférieur du tibia droit. Il est porteur, en outre, d'une infiltration peu importante du membre

inférieur droit et paraît atteint cliniquement d'une luxation de la tête du fémur droit. Le malade déclare qu'il ne boitait pas avant les accidents d'ostéomyélite du tibia.

Après avoir réduit la rotation externe, la radiographie montre que la tête du fémur est subluxée en face d'un cotyle presque déshabité et ulcéré, élargi à sa partie supérieure.

Nous n'avons pas, dans ce cas, la démonstration absolue par le laboratoire de la nature staphylococcique du foyer de la hanche, mais le diagnostic paraît établi par l'existence du foyer tibial. Une radiographie plus récente montre une ossification semblant réunir la tête du fémur à l'os iliaque, toute infiltration a disparu depuis longtemps; l'ankylose de la hanche paraît solide, mais la suppuration tibiale n'est pas encore tarie.

La troisième forme est beaucoup plus grave; chez une enfant de douze ans, en 1932, nous trouvons des foyers d'ostéomyélite des deux humérus et du fémur gauche avec, en particulier, fistulisation aux deux extrémités de cet os. Un curettage aurait été fait, au niveau du tiers inférieur, intervention précoce qui n'a pas arrêté l'évolution de la maladie.

Une radiographie, faite en février 1932, montre des contours osseux à peu près normaux, du cotyle et de la tête du fémur, mais avec luxation de cette dernière.

La présence de séquestres du fémur nous oblige à pratiquer un curettage rapide, devant constituer surtout une voie de drainage chez une malade dont l'état général est gravement atteint.

En novembre 1933, une nouvelle radiographie montre le morcellement de la tête du fémur et l'existence d'un énorme ostéophyte, probablement ossification ligamentaire, au-dessus de ce qui reste de la tête.

En 1934, nous pratiquons un curettage de la hanche, véritable résection, nous permettant d'enlever la presque totalité de la tête du fémur, ou du moins de ce qui en reste.

L'intervention est pratiquée économiquement, et respecte l'ostéophyte, et des noyaux d'ossification solidement attachés à l'os iliaque et constituant une vaste cavité cotyloïde dans laquelle reste fixé le moignon du col fémoral.

A la suite de cette intervention, le foyer fémoral se cicatrise, en quelques six mois, en même temps que les foyers huméraux.

Au début de l'année 1935, un abcès s'est collecté à la partie moyenne de l'humérus droit, fistulisé, puis rapidement cicatrisé, après extraction d'un séquestre. Enfin, en décembre 1935, une fistule s'est ouverte, pour quelques jours, au tiers inférieur du fémur gauche et s'est spontanément fermée.

Cette dernière forme clinique, avec fistulisation, morcellement de la tête, constitution de séquestres, est la plus habituelle. Les deux autres formes se rapprochent par l'absence d'abcès à distance, par l'absence de fistules, la seconde simule une coxalgie. Enfin la première forme est bien voisine de ce que l'on trouve cliniquement dans les cas d'ostéosarcome de la région, à une période assez avancée.

Dans les trois cas, non seulement l'absence de décalcification à distance, mais même la condensation osseuse à distance, aussi bien du côté de l'os iliaque (ostéophyte) que du côté de la diaphyse du fémur, nous paraissent des éléments diagnostics très importants.

Bien entendu, nous ne pouvons attendre avec la guérison qu'une ankylose de la hanche, en général osseuse et assez rapide.

L'état général des malades est toujours grave et alarmant pendant la période active de la maladie, mais les suites favorables déjà constatées dans d'autres cas n'autorisent pas à pratiquer des mutilations graves; et curettage économique ou ostéosynthèse extra-articulaire semblent les seuls actes opératoires permis.

GASTRITE NÉOPLASIQUE HÉMORRAGIQUE

par

N. Fiessinger, Bergeret, M. Rutishauser et R. Messimy.

(Ce travail paraîtra, en Mémoire original, dans un prochain numéro des ANNALES D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE.)

OSTÉODYSTROPHIE NÉPHROGÈNE (EXPÉRIMENTALE)

par

M. Rutishauser.

(Ce travail paraîtra, en Recueil de Faits, dans un prochain numéro des ANNALES D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE.)

DISCUSSION. — M. Millot. — Il semble que les phénomènes de métaplasie intestinale étendue, accompagnée d'hémorragies diffuses de la muqueuse, se rencontrent parfois au cours des lésions banales de gastrite ulcéreuse. Nous venons, tout récemment, d'en observer deux cas dans le laboratoire de M. Bergeret, et nous nous proposons de rechercher si l'histoire clinique de ces malades ne manifeste pas un syndrome hémorragique se rapprochant de celui que vient de décrire M. le professeur Fiessinger.

M. Ungar. — Je voudrais demander à M. Fiessinger si le processus inverse n'est pas possible. Nous provoquons en effet des lésions hémorragiques de la muqueuse gastrique par l'excitation de certaines racines postérieures dorsales. Or, ici, évidemment, ce n'est pas une métaplasie qui est en cause. Peut-on admettre que des processus hémorragiques répétés aboutissent parfois à des lésions métaplasiques ?

M. Ménard. — Un enfant, à l'âge de quatre ans, présente un mal de Pott dorso-lombaire; une année après, l'enfant vomit du sang avec abondance et on rapporte l'origine de l'hémorragie à l'estomac.

Trois années passent sans incident clinique. Le mal de Pott est considéré comme guéri, lorsque, entre huit et neuf ans, une nouvelle hémorragie gastrique brutale se produit. Nous n'avons pas obtenu de détails plus précis.

A l'âge de onze ans, une troisième hémorragie gastrique se produit très abondante, avec vomissement unique et melæna pendant quelques jours. Les recherches radioscopiques et radiographiques ont été faites sans qu'aucune origine précise puisse être donnée.

Enfin, sous nos yeux, une quatrième hémorragie gastrique dramatique a eu lieu, avec vomissement de plus de 200 grammes de sang rouge, et puis, pendant quelques jours, de nouvelles hémorragies gastriques beaucoup moins abondantes se sont manifestées. L'enfant est mort âgé d'environ quatorze ans, au cours d'une nouvelle hémorragie, quelques jours après la précédente. Il n'a pas été possible de prélever de pièces.

Aucun symptôme n'a révélé un trouble viscéral quelconque.

Mais chaque hémorragie s'est produite au cours d'une période d'activité de la tuberculose vertébrale, et la dernière à la suite de l'évolution d'un nouvel abcès ossifluent iliaque.

Il ne nous est pas possible de donner un rapport quelconque entre les hémorragies gastriques et le mal de Pott, mais de constater la coexistence des accidents.

SUR LA CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE DES HÉPATITES ET DES CIRRHOSES

par

Guy Albot.

Les multiples tentatives de classification anatomo-clinique des cirrhoses du foie s'expliquent par ce fait que notre conception de la pathologie est, tout entière, basée sur la méthode anatomo-clinique. Une classification, écrit le professeur Rössle, de Berlin, « poursuit un but plus élevé encore que celui d'une systématisation biologique courante : celle-ci ne sert qu'à la compréhension scientifique ou n'est établie que dans un but pédagogique ; tandis que, dans l'étude d'une question médicale, on ne doit pas oublier la valeur diagnostique et thérapeutique de la classification ». Il faut donc que les cadres nosologiques correspondent à des caractères étiologiques, cliniques et anatomiques. Cette méthode anatomo-clinique a permis d'établir, pour certains chapitres de la pathologie, une classification solide à laquelle les travaux ultérieurs n'ont fait qu'apporter des précisions et des retouches. Mais en pathologie hépatique, la complexité des phénomènes observés, la fréquence des formes mixtes ou dégradées rend la classification plus difficile : dans aucun chapitre nosographique, ce travail n'a cependant été plus nécessaire.

Après les premières descriptions de la cirrhose atrophique par Laënnec, vinrent les adjonctions successives de nouvelles entités anatomo-cliniques. Requin, Ollivier, Hanot démontrèrent l'existence d'une cirrhose hypertrophique. Puis, ce furent la cirrhose hypertrophique graisseuse, les cirrhoses pigmentaires, les cirrhoses malignes, les syndromes de Banti, de Wilson et bien d'autres encore. Très rapidement vinrent les premières tentatives de démembrement de la cirrhose (Hayem, Cornil, Hanot). En effet, parmi les nouvelles variétés de cirrhose que les travaux successifs avaient ajoutées à la maladie de Laënnec, il importait de grouper les

faits sur des bases étiologiques, cliniques et anatomiques. De cette période, datent les difficultés d'interprétation et de classification au milieu desquelles nous nous débattons encore aujourd'hui.

Charcot et Gombault, Hanot, Gilbert et leurs élèves ont les premiers tenté une systématisation anatomique des cirrhoses. De leurs travaux date la distinction, restée si longtemps classique, entre les cirrhoses veineuses et les cirrhoses biliaires auxquelles le professeur Lereboullet a consacré sa thèse; on tenta de rapprocher dans le groupe des cirrhoses biliaires toutes les hépatites chroniques avec ictère; la « cirrhose de Hanot » voisinait ainsi avec la cirrhose cholostatique. Cependant, certains auteurs s'élevèrent rapidement contre cette systématisation. Dès 1879 Litten, dès 1882 Mangelsdorf, affirment l'impossibilité de séparer la cirrhose de Hanot de la cirrhose de Laënnec, en la faisant entrer dans le groupe des cirrhoses biliaires.

Actuellement, les distinctions anciennes entre la variété biliaire et la variété veineuse de la cirrhose ne sont plus admises dans leur forme simpliste. Rien ne persiste donc plus des anciens cadres des cirrhoses : la table est rase. Il faut cependant construire et la classification des cirrhoses a été tentée bien des fois.

1° Classification de MM. le professeur Villaret et Justin Besançon

MM. M. Villaret et Justin-Besançon, dans le « Nouveau Traité de Médecine », ont adopté, pour les besoins de l'exposition clinique, une classification qui, repoussant volontairement toute prétention innovatrice, reste bien près de la tradition classique. Elle distingue :

a) Les cirrhoses dites veineuses :

1. Cirrhose atrophique du type Laënnec et ses variétés (cirrhose de Cruveilhier, cirrhose atropho-hypertrophique, etc.);
2. Cirrhose hypertrophique du type Hanot-Gilbert;
3. Cirrhoses malignes (cirrhose atrophique subaiguë, cirrhose diffuse, cirrhose graisseuse, cirrhose avec adénome, cirrhose pigmentaire);
4. Cirrhoses associées (syndromes hépato-spléniques, syndromes hépato-striés).

b) Les cirrhoses dites biliaires (syndrome de Hanot) :

Cirrhose calculeuse, maladie de Hanot, cirrhose hypersplénomégalyque.

La critique de cette classification (« classification d'attente », ont dit ses auteurs) a été faite à la Réunion plénière de la Société Anatomique de 1929, par le professeur Rössle. Actuellement, on n'admet plus guère la division des cirrhoses en cirrhoses veineuses et cirrhoses biliaires; par contre il est couramment reconnu qu'entre cirrhose hypertrophique et cirrhose atrophique, il n'y a pas de différence fondamentale; la majorité des auteurs est d'avis de supprimer le cadre des cirrhoses malignes; enfin nos conceptions sur la place nosographique de la maladie de Hanot ont considérablement changé. Nous reviendrons sur ces quatre points : qu'il nous suffise de constater que si nous les admettons, il reste bien peu de chose de la classification précédente.

2° Première classification du professeur Rössle (Berlin).

C'est également une classification provisoire, destinée aux besoins de l'enseignement, qu'a proposée le professeur Rössle en 1929.

Pour en comprendre tous les termes et tous les détails, il faut avoir présente à l'esprit la conception du professeur Rössle et plus généralement de l'école allemande sur l'inflammation, conception « dite mésenchymateuse » qui s'oppose à la conception dite « omnitissulaire » du professeur Roussy et de l'école française. Pour le professeur Rössle, le terme d'inflammation ne peut s'appliquer qu'à des phénomènes siégeant dans le tissu conjonctif. Il oppose au niveau du foie deux processus : l'hépatose, processus dégénératif épithélial touchant les cellules hépatiques, et l'hépatite, processus inflammatoire mésenchymateux ; ces deux processus forment le pendant avec la néphrose et la néphrite. La cirrhose apparaît à cet auteur siéger dans le cadre des hépatites, l'atrophie jaune aiguë dans celui des hépatoses qui ne donneraient jamais de sclérose. Dans la cirrhose on peut trouver, diversement associées, hépatose et hépatite : mais ce qui est indispensable, c'est l'hépatite ; c'est-à-dire la réaction du mésenchyme, la lésion des parois capillaires qui seule, pour Rössle, est inflammatoire. Dans certains cas, on pourrait observer de l'hépatite et de la cirrhose sans aucune hépatose, c'est-à-dire sans la moindre lésion dégénérative épithéliale. Ainsi conçue, la cirrhose apparaît comme une maladie du mésenchyme hépatique.

Le professeur Rössle ne s'est pas caché que la classification qu'il a proposée n'obtiendrait pas l'approbation générale. Il distingue :

1. *La cirrhose atrophique* (cirrhose de Laënnec) : type de cirrhose histolytique ; hépatose chronique avec hépatite interstitielle chronique.
2. *Les cirrheses hypertrophiques* :
 - a) Variété hypertrophique de la cirrhose de Laënnec (hépatite prédominante).
 - b) Cirrhose angio-hémato-toxique (hépatite chronique pure), type de la cirrhose dermolytique pure (mésenchymotoxique) ;
 - 1° Non pigmentée (cirrhose splénomégalique) ;
 - 2° Hémosidérosique ;
 - 3° Hémochromatique (diabète bronzé).
3. *Les formes mixtes et variétés des types précédents*. En plus : cirrhose graisseuse, cirrhose atrophique pigmentaire, atrophie jaune chronique.
4. *Les cirrheses biliaires* :
 - a) Cholostatique (c'est-à-dire consécutive à la stase biliaire).
 - b) Cholangitique (c'est-à-dire consécutive à l'inflammation des canaux biliaires).
 - c) Cholangiolitique (c'est-à-dire consécutive à l'inflammation des fins canalicules biliaires des travées hépatiques).
5. *Les formes rares* (cirrhose cardiaque, cirrhose consécutive à l'atrophie subaiguë, maladie de Wilson, maladie de Niemann-Pick).

Cette classification n'est, dans l'esprit de son auteur, qu'une formule d'attente. Nous n'insisterons pas sur la question de terminologie : il nous suffit de remplacer « hépatite » par « hépatite à prédominance conjonc-

tive » et « hépatose » par « hépatite à prédominance épithéliale » ; là n'est pas le fond de la question.

Par ailleurs, elle est passible de plusieurs critiques. Nous y voyons l'étiologie, la pathogénie, et même l'anatomie pathologique des lésions associées fournir successivement le caractère distinctif des groupes nosographiques d'égale importance. On y voit parfois, sous la même rubrique, groupées des affections d'essence très différente. La même étiologie peut parfaitement réaliser des aspects du premier, du deuxième ou du troisième groupe. On y distingue encore de façon fondamentale les cirrhoses à petit foie et les cirrhoses à gros foie. Les cirrhoses par atrophie jaune chronique et les cirrhoses consécutives à l'atrophie subaiguë, qui semblent bien voisines, figurent dans deux chapitres différents. Enfin cette classification nous semble trop facilement confondre une sclérose du foie et une cirrhose : or nous verrons que ce sont deux choses différentes, et le professeur Rössle lui-même a insisté un des premiers sur ce fait.

Cependant il faut reconnaître à cette classification le mérite d'avoir mis en évidence que, dans les cirrhoses, s'observent et un processus conjonctif et un processus épithélial, et que suivant les variétés, l'un ou l'autre peut être prédominant. (Nous n'irons pas jusqu'à dire, avec le professeur Rössle, que l'on peut observer des « cirrhoses purement mésenchymateuses ».)

Plus récemment, après la 1^{re} Conférence de Pathologie géographique et au début de la 2^e Conférence qui se tint à Utrecht en 1934, divers auteurs tentèrent de nouveau la classification.

3° Classification du professeur M. Askanazy (Genève).

1. Foie grassex cirrhotique.
2. Cirrhose de Laënnec
 - et ses aspects anatomo-cliniques :
 - hypertrophique ou atrophique ;
 - avec ou sans ascite ;
 - avec ou sans ictère ;
 - et ses aspects étiologiques :
 - alcooliques ;
 - non alcooliques ;
 - polyétiologiques.
3. Cirrhose pigmentaire (polycirrhoses).
4. Cirrhose syphilitique.
5. Cirrhose de Wilson.
6. Cirrhose après atrophie jaune du foie.
7. Cirrhose splénomégaly.
8. Cirrhose péricholangitique.
9. Cirrhose zooparasitaire.

Il s'agit là plutôt d'une énumération que d'une classification. On y voit figurer la cirrhose péricholangitique dont la réalité ne nous semble pas démontrée, alors que la cirrhose cholostatique est absente. Par ailleurs, la cirrhose splénomégaly ne nous paraît pas plus que la maladie de Wilson, mériter une individualisation si marquée.

4° Classification du professeur Noël Fiessinger.**A. PRIMITIVES.****EVOLUTION CHRONIQUE :****1. Cirrhoses à prédominance annulaire :**

Cirrhose de Laënnec :

— atrophique ;

— hypertrophique (Hanot et Gilbert).

Cirrhoses pigmentaires.

2. Cirrhoses à prédominance diffuse :

Maladie de Hanot.

EVOLUTION SUBAIGUË :**1. Cirrhoses graisseuses.****2. Cirrhoses après hépatites aiguës (atrophie jaune aiguë).****3. Cirrhoses avec adénome.****B. SECONDAIRES.**

Cirrhoses cholangitiques, par cholestase.

Cirrhoses d'origine splénique, Banti.

Cirrhoses d'origine cardiaque, à séparer du foie vasculaire de Favre.

Cirrhoses d'origine infectieuse : tuberculeuses, syphilitiques, à gros grains.

Cirrhoses d'origine zooparasitaire.

C. ASSOCIÉES.

Maladie de Wilson.

De cet essai de classification simple tenté par notre maître, le professeur Noël Fiessinger, nous retiendrons la distinction très utile entre cirrhoses primitives, cirrhoses secondaires, cirrhoses associées; mais pour nous toute cirrhose est plus ou moins annulaire, et si la maladie de Hanot est une sclérose diffuse, nous n'y retrouvons pas les caractères essentiels des cirrhoses sur lesquelles nous reviendrons plus loin. Enfin, une classification anatomo-clinique ne peut caractériser différents groupes morbides par l'évolution qui n'est qu'un caractère clinique, ni par l'annulation de la cirrhose qui est un caractère anatomique.

5° Classification du professeur de Josselin de Jong (Utrecht).**1. CIRRHOSSES AVEC ASCITE :**

Cirrhose de Laënnec

— Atrophique.

— Hypertrophique.

2. CIRRHOSSES AVEC ICTÈRE :

— Atrophiques.

— Hypertrophiques.

— Formes particulières :

- a) Type Hanot (cirrhose hypertrophique avec ictère chronique) ;
- b) Cirrhose cholangitique ;
- c) Cirrhose cholostatique.

3. CIRRHOSSES AVEC ASCITE ET ICTÈRE :

- Atrophiques.
- Hypertrophiques.
- Formes particulières :
 - Cirrhose avec cancer primitif ;
 - Cirrhose graisseuse, cirrhose pigmentaire, cirrhose après atrophie jaune aiguë, maladie de Wilson, cirrhose de Banti, cirrhose zooparasitaire, cirrhose congénitale syphilitique, foie à gros nodules, cirrhose tuberculeuse, — qui sont :
 - En partie : des processus spécifiques qui n'appartiennent pas aux cirrloses diffuses primaires (tuberculose, syphilis, pr. zooparasitaire) ;
 - En partie : des formes qui sont causées par processus secondaires (cirrhose graisseuse, cirrhose pigmentaire, cirrhose après atrophie subaiguë, maladie de Wilson, maladie de Banti).

4. CIRRHOSSES SANS ASCITE NI ICTÈRE : le plus souvent trouvaille d'autopsie.

Cet essai de classification nous semble trop clinique. Ce n'est pas, à notre avis, le fait de se révéler ou non par de l'ascite, un ictère ou les deux (complications épisodiques, variables), qui permet de discriminer entre elles les différentes variétés de cirrloses. Il nous semble particulièrement fâcheux de réunir dans un même groupe les cirrloses alcooliques avec ictère, la maladie de Hanot et la cirrhose cholostatique.

6° Classification récente du professeur Rössle (Berlin).

Le professeur Rössle a proposé la triple classification suivante :

A. CLASSIFICATION NOSOLOGIQUE (cirrhose en tant que maladie de l'organisme).

1. *Cirrloses isolées* (monocirrloses).
2. *Cirrloses associées* :
 - a) Cirrloses splénomégaliqes (hépatite chronique avec splénite chronique). Maladies hépatolienales.
 - b) Polycirrloses (hépatite chronique avec pancréatite chronique) ; Cirrhose hémochromatosique (diabète bronzé).
 - c) Maladie de Wilson.

B. CLASSIFICATION SYMPTOMATOLOGIQUE.

1. Hypertrophique.
2. Atrophique.
3. Ictérique.
4. Ascitique.
5. Associée à une pigmentation pathologique
6. Associée à l'hémophilie.
7. Associée à des troubles génitaux.

C. CIRRHOSE DU FOIE EN TANT QUE MALADIE HÉPATIQUE.

1. HÉMATOGÈNE :

a) *Cirrhose épithéliotoxique* :

- Hépatose prédominante, cirrhose graisseuse, cirrhose atrophique de Laënnec;
- Cirrhose après atrophie du foie;
- (Cirrhose épithéliolytique.) Tableau terminal le plus fréquent; atrophique;
- Cirrhose annulaire.

b) *Cirrhose mésenchymotoxique* (angiohématoxique). Capillarite : Des capillarites séreuses jusqu'aux hémorragiques : scléroses du foie jusqu'à la cirrhose pigmentaire. Aspect final : formes de cirrhose hypertrophiques et péricellulaires.c) *Cirrhoses mixtes* (histologiques) :

La plupart des cirrhoses atrophiques et hypertrophiques, c'est-à-dire des cirrhoses de Laënnec.

2. CHOLOGÈNES (biliaires) :

- a) Cholestatique.
- b) Cholangitique :
hématoxique,
ascendante.
- c) Cholangiolitique.

N. B. — Le professeur Rössle considère que le gros foie ficelé syphilitique, le foie remanié au cours des grosses stases sanguines (induration de stase) et l'hyperplasie nodulaire du foie de Marchand, consécutive aux atrophies aiguës et chroniques du foie, ne sont pas des cirrhoses. Par ailleurs, il pense que la cirrhose de Hanot n'est pas assez bien connue pour figurer dans une classification.

Dans cette nouvelle classification du professeur Rössle, nous retrouvons, comme dans celle du professeur Fiessinger, la même distinction séduisante et utile entre les cirrhoses isolées et les cirrhoses associées. Mais il nous semble que c'est tourner la difficulté que de faire trois classifications sur trois bases différentes. Par ailleurs la distinction un peu chimérique entre cirrhoses mésenchymo-toxiques et épithélio-toxiques est purement anatomique. Enfin nous ne voyons pas pourquoi nous limiterions aux cirrhoses pigmentaires la possibilité d'être des polycirrhoses.



Dans notre thèse, en 1931 (1), nous avons aussi tenté une classification des cirrhoses du foie. Depuis cette date nos idées ont un peu changé sur certains points de détail : nous profiterons de ce travail pour modifier également cette classification, pour tenter de l'améliorer.

De l'étude de divers processus hépatiques, nous avons retiré quelques principes généraux qui nous ont guidé dans le mode de classification :

1° Toutes les transitions existent, dans chaque groupe morbide, entre les formes aiguës et les formes chroniques; non pas que les hépatites

(1) ALBOT (GUY) : *Hépatites et Cirrhoses*. Masson et C^{ie}, Paris, 1931.

chroniques soient fréquemment l'aboutissant des hépatites aiguës; mais il existe des variétés dégradées dont la rapidité d'évolution est intermédiaire aux formes aiguës et chroniques. L'étude d'ensemble des unes et des autres permet de comprendre plus facilement les caractères fondamentaux de chaque groupe. C'est pourquoi nous avons ressenti la nécessité de ne pas séparer l'étude des cirrhoses de celle des hépatites aiguës et subaiguës. C'est donc une classification des hépatites que nous proposerons tout d'abord. Encore nous faut-il préciser ce que nous entendons par hépatite.

2° Notre conception de l'inflammation en général étant conforme à la « théorie omnitissulaire » exprimée par MM. Roussy, Leroux et Oberling, la terminologie que nous employerons s'en ressentira. Pour ces auteurs le processus inflammatoire comprend trois ordres de phénomènes diversement associés : phénomènes généraux, biologiques, phénomènes vasculaires et phénomènes cellulaires. En ce qui concerne la réaction inflammatoire des tissus, les divisions embryologiques (épithélial, conjonctif) sont sans utilité et sans justesse. Le comportement des cellules est beaucoup plus soumis à leur fonction qu'à leur origine et, même, il n'existe aucune différence fondamentale entre la réaction des cellules épithéliales conjonctives ou névrogliques : toutes présentent successivement des phénomènes d'hyperactivité, de mobilité, de métamorphose, de multiplication et enfin de désintégration : seule varie l'intensité de chacun de ces états successifs.

Il est bien rare, sinon impossible, d'observer à l'état isolé des processus purement parenchymateux ou purement mésenchymateux : « hépatoses » et « hépatites », avoue Rössle lui-même, sont le plus souvent intriquées. Il est donc plus logique, croyons-nous, d'envisager l'inflammation comme l'ensemble des modifications pathologiques d'un tissu. La prédominance de la souffrance épithéliale ou conjonctive y varie suivant le mode et suivant l'intensité de l'agression. Nous parlerons donc d'hépatite à prédominance parenchymateuse et d'hépatite à prédominance mésenchymateuse.

3° Par « hépatites », nous entendons donc toutes les inflammations du parenchyme hépatique. Mais nous distinguons les « hépatites circonscrites » (abcès, inflammations spécifiques nodulaires, etc.) et les « hépatites diffuses », de beaucoup plus importantes du point de vue physico-pathologique. Ce sont ces dernières que nous envisagerons : aussi bien, en pratique médicale courante, est-ce d'elles que l'on parle lorsqu'on dit hépatite, le qualificatif diffus étant sous-entendu.

4° Dans chaque groupe nosographique, la principale cause de la confusion qui règne actuellement dans la classification des processus d'hépatite semble résider dans le défaut de limitation exacte de ses processus aigus, subaigus et chroniques; on a, semble-t-il, trop de tendance à homologuer le terme de cirrhose avec celui de sclérose; toute hépatite diffuse aiguë peut, à un moment donné, s'accompagner de formation de sclérose sans pour cela donner naissance à une cirrhose. C'est pourquoi dans notre thèse nous avons pensé nécessaire de redonner au groupe des cirrhoses des limites précises en les définissant ainsi : *hépatites chroniques diffuses scléreuses s'accompagnant de remaniement structural du foie*.

L'hépatite diffuse chronique des cirrhoses est initialement « à prédominance parenchymateuse ». Ultérieurement la sclérose s'installe pro-

gressivement : elle est en partie la conséquence d'une inflammation conjonctive, mais surtout c'est une sclérose de remplacement qui vient combler les vides laissés par la destruction de certaines zones de parenchyme.

A cette hépatite se surajoutent des phénomènes hyperplasiques compensateurs. C'est pourquoi les travées scléreuses qui se coupent d'abord à angle aigu prennent ultérieurement leur disposition annulaire. Apparaissent en effet des *ilots d'hypertrophie parenchymateuse nodulaire portale* qui refoulent les travées cicatricielles déterminant le *remaniement structural du foie* et l'aspect annulaire des cirrhoses évoluées.

Les causes des cirrhoses sont multiples, leurs variétés nombreuses; mais le processus fondamental reste le même : il y a des cirrhoses que nous classerons pour la commodité des descriptions; mais il n'y a qu'un processus cirrhotique. Seules les scléroses du foie, qui s'accompagnent de ce remaniement structural, méritent le terme de cirrhose. Nous admettons l'existence de certaines « hépatites mésentymateuses aiguës ou chroniques » presque pures; mais pas celle de « cirrhoses mésentymateuses » sans participation du tissu épithélial.

CLASSIFICATION DES HÉPATITES

Nous ne nous cachons pas les multiples lacunes de ce groupement; il nous semble cependant satisfaire mieux que les autres et aux données anatomo-pathologiques et aux nécessités pratiques de la pathologie de face :

LÉSIONS DIFFUSES DU PARENCHYME HÉPATIQUE

(Ces lésions s'opposent aux lésions circonscrites, inflammatoires ou non, dont le retentissement fonctionnel reste longtemps négligeable.)

1° La cholostase.

(Processus essentiellement mécanique; les lésions qu'il entraîne, disséminées, mais parcellaires, sont secondaires à l'auto-intoxication et à l'irritation du foie par la bile; on peut donc parler à la rigueur d'une « hépatite bilieuse » dont les caractères anatomiques sont très particuliers.)

A) LA STASE BILIAIRE PURE (ictère cholostatique pur).

B) LA STASE BILIAIRE COMPLIQUÉE D'INFECTION ASCENDANTE (ictère cholostatique avec angiocholite suppurée).

C) LA STASE BILIAIRE COMPLIQUÉE D'HÉPATITE PARENCHYMEUSE DIFFUSE :

α) Ictère mixte hépato-cholostatique ;

β) Cirrhose cholostatique.

2° La stase sanguine.

(Lésion mécanique; engendre divers processus dégénératifs à l'état pur; mais peut être associée à des lésions inflammatoires qui seules ont droit au terme d'hépatite, de cirrhose cardiaque.)

A) LA STASE SANGUINE PURE (foie cardiaque).

B) LA STASE SANGUINE COMPLIQUÉE D'HÉPATITE PARENCHYMEUSE DIFFUSE :

- α) Ictères bénins et graves des cardiaques;
- β) Hépatite nodulaire hypertrophique des endocardites lentes;
- γ) Cirrhoses cardiaques et foie cardio-graisseux.

3° Les hépatites parenchymateuses diffuses, toxi-infectieuses, hémato-gènes.

(L'inflammation parenchymateuse y est primitive et prédominante. L'inflammation mésentérique y manque rarement. A ces deux processus fondamentaux peuvent s'en surajouter deux autres, secondaires :

a) Processus dégénératifs : cytolytiques, graisseux, pigmentaires qui détermineront autant de groupes morbides;

b) Processus hyperplasiques épars ou localisés : l'un d'eux, hyperplasie nodulaire paraportale, réalise avec les précédents le processus cirrhotique et aboutit suivant les cas soit à l'hépatite nodulaire hypertrophique [peu de sclérose], soit à la cirrhose véritable.

Dans chaque groupe morbide s'observent des formes aiguës, subaiguës, chroniques et des cirrhoses. Ces formes peuvent être intriquées : ainsi les poussées d'hépatite diffuse aiguë cytolytique ou graisseuse survenant au cours des cirrhoses et réalisant les syndromes ictérique, ictéro-ascitique, hémorragico-ascitique de N. Fiessinger.

A. HÉPATITES CYTOLYTIQUES.

α) HÉPATITES CYTOLOGIQUES ISOLÉES (type hépatites toxiques ou toxi-infectieuses) :

Formes aiguës (hépatite diffuse évoluant vers l'atrophie jaune aiguë) :

- Ictère catarrhal et ictère grave (Rokitanski-Frericks);
- Ictères toxiques;
- Ictères infectieux.

Formes subaiguës :

- Ictère catarrhal prolongé;
- Ictère grave prolongé cirrhogène, par atrophie subchronique du foie.

Formes chroniques :

- Le gros foie scléro-congestif;
- L'hépatite nodulaire hypertrophique;
- Les cirrhoses cytolytiques.

β) HÉPATITES CYTOLOGIQUES SECONDAIRES :

HÉPATITES CYTOLYTIQUES SATELLITES DES CHOLÉCYSTITES CHRONIQUES LITHIASIQUES OU NON LITHIASIQUES :

Formes aiguës :

- Hépatite satellite latente;
- Ictère paralithiasique bénin.

Formes subaiguës :

- Ictère paralithiasique prolongé et aggravé par l'intervention (obs. Carnot, Harvier, Besnard).

Formes chroniques :

- Hépatites satellites corticales chroniques;
- Cirrhoses paralithiasiques.

HÉPATITES CYTOLYTIQUES COMPLIQUANT LA STASE BILIAIRE (déjà vues).

HÉPATITES CYTOLYTIQUES COMPLIQUANT LA STASE CARDIAQUE (déjà vues).

HÉPATITES CYTOLYTIQUES COMPLIQUANT LES LÉSIONS CIRCONSCRITES DU FOIE (abcès, cancer, kyste hydatique) :

Formes aiguës.

Formes chroniques et cirrloses.

- γ) HÉPATITES CYTOLOGIQUES ASSOCIÉES (syndromes hépato-spléniques et hépato-striés, hépato-endocriniens, etc.).

B. HÉPATITES GRAISSEUSES.

α) HÉPATITES GRAISSEUSES ISOLÉES :

- Dégénéscences graisseuses aiguës toxiques ;
- Hépatite graisseuse tuberculeuse ;
- Cirrhose graisseuse de Hutinel et Sabourin.

β) HÉPATITES GRAISSEUSES SECONDAIRES :

- Dégénéscence graisseuse compliquant les cirrloses alcooliques ;
- Foie cardio-graisseux.

C. HÉPATITES PIGMENTAIRES.

α) HÉPATITES PIGMENTAIRES ISOLÉES :

Foie paludéen.

β) HÉPATITES PIGMENTAIRES ASSOCIÉES :

Cirrhose pigmentaire et diabète bronzé.

4° Les hépatites mésentymateuses diffuses.

(Groupent des affections rares et encore très mal connues, assez voisines des maladies de système. Leur existence, qui nous avait semblé douteuse, nous apparaît actuellement comme certaine.)

a) MALADIES DE GAUCHER ET DE NIEMANN-PICK.

b) LYMPHOGRANULOMATOSE HÉPATIQUE.

c) LOCALISATION HÉPATIQUE DE CERTAINES AFFECTIONS DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL.

d) MALADIE DE HANOT (plus précisément les cas publiés récemment par N. Fiessinger, Thiébaud et Albot ; par E. May, Albot et Debray ; par M. Chiray, Albot et Malinsky).

Contrairement à ce que nous avons écrit en 1931, actuellement nous ne croyons pas possible de nier l'existence d'une maladie spéciale caractérisée cliniquement par les symptômes décrits par V. Hanot, anatomiquement par une hépatite mésentymateuse pure, biologiquement par l'absence de troubles du métabolisme de l'eau et de celui des hydrates de carbone alors que l'ictère ne s'explique pas par une stase biliaire.

A la lecture de cette classification, on constatera que les grandes classes morbides sont groupées d'après l'étiologie : les groupes secondaires d'après les caractères *anatomo-pathologiques*, les variétés d'après des notions *anatomo-cliniques*.

A. LES CLASSES MORBIDES. — L'étiologie est la base indispensable de toute classification. C'est pourquoi, dans le groupement que nous avons établi, les grandes classes ont pour caractère de base des notions étiologiques envisagées dans le sens le plus large ; la nature des causes pathogène, leur mode d'action différent :

a) *Les hépatites cholestatiques* sont secondaires à la stase biliaire qui, dans tous les cas, domine le tableau morbide.

b) *Les hépatites qui accompagnent la stase sanguine* sont greffées sur le parenchyme à la faveur de l'insuffisance cardiaque : c'est celle-ci qui est le facteur primordial.

c) *Les hépatites parenchymateuses diffuses* sont des maladies hémotogènes, toxi-infectieuses du parenchyme hépatique. Elles peuvent s'accompagner d'altérations organiques voisines; mais celles-ci n'influencent pas l'évolution de la maladie hépatique elle-même; elles ne font que compliquer l'aspect clinique pour donner des formes secondaires.

Suivant la durée, l'intensité de leur action, les causes pathogènes sont susceptibles de déterminer des hépatites aiguës, subaiguës ou chroniques; parmi celles-ci se trouvent les cirrhoses.

d) *Les hépatites mésenchymateuses diffuses* sont des affections fort mal connues, mais qui ont entre elles de nombreux points communs et très particuliers.

B. LES GROUPES MORBIDES. — Cependant, dans chaque classe, bien souvent, des agents différents produisent des effets identiques et, suivant les circonstances, un même agent étiologique peut engendrer des troubles morbides variables. Cette notion montre bien, surtout en ce qui concerne les processus chroniques, la prépondérance des réactions propres à chaque organe sur les réactions spécifiquement étiologiques. L'étiologie ne peut donc servir comme unique base des cadres anatomo-cliniques. Suivant la prédominance de telle ou telle lésion histologique, les aspects anatomique, clinique et évolutif peuvent varier considérablement. Cette prédominance est parfois fonction de la nature de l'agent pathogène, mais dépend aussi du mode, de la brutalité de l'agression morbides, de la réaction propre à l'individu et de bien d'autres causes.

I. — Dans la classe des hépatites parenchymateuses diffuses, nous avons distingué trois groupes morbides :

1° *Les hépatites pigmentaires* constituent un groupe à part dans lequel, à l'hépatite, se surajoutent des troubles, encore mal connus, du métabolisme pigmentaire hépatique et extra-hépatique.

2° *Les hépatites graisseuses* où prédomine la surcharge et la *dégénérescence graisseuse* des cellules hépatiques, réalisent en général des aspects morbides particuliers, parmi lesquels prend place une forme chronique, la cirrhose graisseuse de Hutinel et de Sabourin, dont l'évolution rapide et grave explique qu'elle soit peut-être la seule « cirrhose maligne » qui subsiste actuellement.

3° *Les hépatites cytolytiques* sont caractérisées par la prédominance des lésions de *dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau*. Cette lésion particulière de la cellule hépatique survient au sein du parenchyme atteint de « clarification généralisée », soit en plusieurs points disséminés, soit par plages ou par travées d'atrophie parenchymateuse. Elle engendre alors la dislocation trabéculaire, l'hépatite atrophique hémorragique dont les bandes réunissent divers points du lobule; dans les formes aiguës, l'atrophie jaune aiguë lui succède; dans les formes chroniques, la sclérose domine et apparaît, alors, l'îlot lympho-conjonctif et la travée scléreuse cicatricielle.

II. — Dans la classe des *hépatites cholestatiques*, on peut aussi distinguer trois groupes qui correspondent à la modalité de facteurs étiologiques associés à la stase biliaire. Ces affections sont remarquables par la complexité de leur étiologie.

La *stase biliaire pure* existe, même chez l'homme; elle est susceptible de déterminer un ictère chronique par rétention, de la sclérose du foie, mais pas ce qu'on appelle la cirrhose cholestatique.

Lorsqu'à la stase biliaire se surajoute une *inflammation secondaire*, l'aspect anatomique et clinique change. Il diffère selon qu'il s'agit d'*infection angiocholitique ascendante* ou d'une *hépatite parenchymateuse diffuse*, qui engendre et une cirrhose précoce et des complications graves.

Suivant ces trois éventualités, le pronostic ultérieur et le pronostic opératoire, les résultats des épreuves fonctionnelles sont variables.

C. LES VARIÉTÉS ANATOMO-CLINIQUES. — Enfin, suivant le génie de l'agent étiologique, suivant aussi le hasard des circonstances pathologiques, le bilan des associations lésionnelles des divers organes peut varier et déterminer des variétés anatomo-cliniques qui soulèvent chacune des problèmes pratiques qui leur sont propres.

Ces hépatites, parenchymateuses diffuses par exemple, ne possèdent pas anatomiquement de caractéristique étiologique. Et même, l'étiologie de chaque cas isolé n'est peut-être ni unique ni exclusive. Les cas sont probablement nombreux qui résultent d'une étiologie variée et convergente. Etablir la part respective de chaque cause serait aussi difficile qu'évaluer les facteurs qui interviennent à l'origine d'une néphrite scléreuse. Enfin, il est des cirrhoses dont la cause échappe. C'est pourquoi nous sommes actuellement dans l'incapacité d'établir une classification anatomo-étiologique de ces affections, de ces cirrhoses. Seul l'aspect anatomo-clinique permet de les définir.

C'est pourquoi nous distinguons des hépatites *isolées*, *secondaires* et *associées*; dans chacune de ces variétés s'observent des formes aiguës, subaiguës, chroniques et des cirrhoses.

GROUPEMENT DES CIRRHOSES

Quant à la cirrhose, il s'agit d'un processus anatomique et non d'un syndrome anatomo-fonctionnel. Il peut survenir au cours de l'évolution chronique de toutes les variétés d'hépatites parenchymateuses diffuses, qu'elles soient isolées ou secondaires, ou associées, et seulement dans cette circonstance. Il peut ou non se compliquer lui-même de poussées d'hépatite parenchymateuse diffuse aiguë; ainsi que nous l'avons déjà signalé avec N. Fiessinger et F. Thiébaut, avec M. Chiray et M. Deparis, la présence ou l'absence de ces poussées rend compte des cirrhoses latentes sans signe clinique révélateur ou des cirrhoses à cortège symptomatique bruyant.

Le processus cirrhotique étant unique quelle que soit l'étiologie, comme nous l'avons écrit avec notre maître le professeur Noël Fiessinger, il n'y a du point de vue nosographique qu'une cirrhose. Ce n'est pas même la forme chronique des hépatites : ce n'est qu'une forme très particulière des hépatites chroniques.

On ne peut donc, à proprement parler, donner une classification nosographique des cirrhoses : il n'y en a qu'une. Mais pour les commodités de l'étude, on peut cependant les grouper et voici le mode de classement que nous proposerons :

1° CIRRHOSES CYTOLITIQUES :

a) *Primitives* (mono-cirrhose) :

toxiques (alcool) ;

infectieuses :

tuberculeuse,

syphilitique,

zooparasitaire.

b) *Associées* (poly-cirrhose) :

syndromes hépato-striés ;

— hépato-endocriniens, mammaires, etc. ;

— hépato-spléniques ;

— hépato-rénaux.

c) *Secondaires* :

à la stase biliaire ;

à la stase sanguine ;

à une lésion hépatique circonscrite (cancer du foie, lymphogranulomatose, etc.).

2° CIRRHOSES GRAISSEUSES :

a) *Primitives* :

cirrhose grasseuse.

b) *Secondaires* :

à la stase sanguine ;

à la tuberculose ;

aux deux.

3° CIRRHOSES PIGMENTAIRES :

a) *Primitives* :

cirrhose pigmentée.

b) *Associées* :

diabète bronzé ;

syndrome endocrino-hépatomyocardique (E. Royer de Véricourt : *Th.*, Paris, 1936.)

Ce mode de groupement est basé tout d'abord sur les caractères anatomiques des processus dégénératifs surajoutés au processus cirrhotique. Puis viennent les lésions simultanées qui permettent de distinguer des cirrhoses isolées, secondaires ou associées. Enfin se sont les notions étiologiques quand elles sont connues.

Quant aux formes atrophiques, hypertrophiques, atropho-hypertrophiques, ascitogènes ou non, ictérigènes ou non, il s'agit là d'épithètes que l'on ajoute au nom cirrhose, mais non d'éléments de classification. Ces caractères sont dus au jeu variable de circonstances surajoutées et accessoires.

(Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de Paris. Professeur G. Roussy.)

LE SYNDROME ANATOMO-CLINIQUE DES HÉPATITES PARENCHYMATEUSES DIFFUSES

par

Guy Albot.

Nous entendons par hépatite parenchymateuse diffuse, une réaction diffuse de tous les éléments du foie de nature « inflammatoire à prédominance parenchymateuse ». Elle engendre des troubles fonctionnels décelés par les épreuves biologiques modernes : ce retentissement s'explique par l'inhibition, même légère, même momentanée, de tous les éléments nobles du foie.

Ainsi définie, l'hépatite parenchymateuse diffuse s'oppose, point pour point, aux inflammations locales et, d'une façon plus générale, aux lésions localisées du foie (petits foyers inflammatoires banaux ou spécifiques, abcès, kystes, cancer secondaire ou primitif). Celles-ci, si profondes soient-elles, ne conditionnent pas d'emblée par elles-mêmes l'insuffisance hépatique : par leur extension elles déterminent une sorte d'hépatectomie partielle; or nous savons, expérimentalement, que cette hépatectomie reste sans expression tant que persiste, au minimum, un tiers de glande fonctionnant normalement.

Elle s'oppose également à l'hépatite mésenchymateuse diffuse, rare, qui n'a pas du tout le même retentissement biologique.

*
**

La connaissance des caractères de ces hépatites parenchymateuses diffuses explique, seule, toute une série de paradoxes apparents qui servent d'arguments aux adversaires de la méthode anatomo-clinique.

Contrairement à la conception, énoncée pour la première fois par Laënnec, d'une correspondance étroite entre les lésions morphologiques et les signes des maladies, certains auteurs nièrent cette correspondance en pathologie hépatique et rénale et admirent que certains troubles fonctionnels pouvaient ne s'accompagner d'aucune modification morphologique. Ils le firent en se basant sur des faits dont nous prendrons quelques exemples.

C'est ainsi qu'il peut exister des différences symptomatiques considérables entre les divers cas de cirrhose annulaire du foie : à côté des cas de cirrhose classique avec hypertension portale, ascite et insuffisance hépatique progressivement mortelle (cirrhoses décomposées de Chapman, Snell et Rowntree), on observe des cirrhoses avec ictère ou ascite curables (Noël Fiessinger) et même des cirrhoses dans lesquelles le gros foie dur est l'unique symptôme appréciable (cirrhoses latentes de Noël Fiessinger, Albot et Thiébaud [1]; cirrhoses séniles de Roussy et

(1) FIESSINGER (N.), ALBOT (G.) et THIÉBAUD (F.) : « Les processus d'hépatite parenchymateuse au cours de l'évolution des cirrhoses alcooliques du foie. » (*La Presse médicale*, n° 46, 8 juin 1932, p. 901.)

Vermès [1]; cirrhoses compensées de Chapmann, Snell et Rowntree [2]). Or, si l'on s'en tient aux pièces nécropsiques et aux techniques histologiques grossières, tous ces cas montrent des aspects très semblables de cirrhose annulaire.

C'est ainsi qu'en ce qui concerne l'ictère chronique par rétention du calcul du cholédoque, on est frappé de la fragilité opératoire de certains malades qui meurent en quarante-huit heures d'ictère grave; de la résistance de certains autres que, cliniquement, rien ne distingue pourtant des premiers.

C'est ainsi, également, que l'on peut s'étonner de la fragilité opératoire de certaines affections réputées bénignes comme l'ictère catarrhal, comme celui qui suit les coliques hépatiques, et de la résistance aux divers chocs opératoires, anesthésiques ou infectieux d'autres maladies réputées graves, comme un cancer du foie, un kyste hydatique du foie (lésions circonscrites) ou une maladie de Hanot (hépatite mésentérique diffuse).

En réalité tous ces paradoxes ne sont qu'apparents; ils n'existent que pour ceux qui se bornent à étudier, à l'aide des techniques histologiques courantes, « l'anatomie pathologique du cadavre décomposé », et non plus pour ceux qui s'adressent aux techniques histologiques modernes pratiquées sur des prélèvements biopsiques ou faits immédiatement *post mortem* : or, en ce qui concerne les affections précédentes, ces techniques nous ont montré que dans les cas graves ou « fragiles », il existe une hépatite parenchymateuse diffuse qui, même légère et transitoire, peut avoir une répercussion fonctionnelle importante; dans les autres cas, au contraire, il s'agit de lésions morphologiques parfois profondes, mais localisées, qui sont loin d'équivaloir à une hépatectomie des deux tiers du foie et sont insuffisantes pour s'accompagner d'un trouble fonctionnel de l'organe.

Le syndrome anatomo-clinique de l'hépatite diffuse existe. Il est étayé sur des aspects histologiques, des signes cliniques et des troubles fonctionnels qui sont concordants et viennent prouver, si cela était nécessaire, la valeur de la méthode anatomo-clinique. Nous les envisagerons successivement.



L'ÉTUDE DES ASPECTS HISTOLOGIQUES DES HÉPATITES PARENCHYMEUSES DIFFUSES est inséparable de celle des divers aspects du parenchyme hépatique, au cours de fonctionnement anti-toxique normal (3).

Du point de vue physiologique, en effet, il y a toutes les transitions entre la fonction anti-toxique normale exerçant son métabolisme de défense et l'état d'hépatite parenchymateuse diffuse qui survient par un mécanisme dérivé du fonctionnement anti-toxique de la glande.

Morphologiquement, il en est de même. Les techniques modernes nous ont montré combien les réactions morphologiques des cellules hépatiques sont précoces, combien aussi leurs modalités sont réduites. Tout d'abord,

(1) ALBOT (G.) : « Un cas de cirrhose sénile de Roussy-Vermès à forme hypertrophique. » (*Ann. d'Anat. pathol. et d'Anat. médico-chirurg.*, t. 12, n° 5, mai 1935, p. 601.)

(2) CHAPMANN, SNELL et ROWNTREE : « Compensated cirrhosis of the liver. » (*The Journal of the Am. med. Assoc.*, June 3, 1933, vol. 100, p. 1735.)

(3) ALBOT (GUY) : *Hépatites et cirrhoses*. Masson, 1931.

nous pensons qu'on a admis trop facilement que la cellule normale est touchée dans sa vie avant de l'être dans sa forme (comme il est, par exemple, classique de le dire à propos de la spirochétose ictéro-hémorragique). Certes le trouble fonctionnel précède la lésion, mais l'un et l'autre ont des substratums morphologiques, invisibles aux anciennes investigations histologiques, visibles aux techniques histologiques fines. En outre, ceux-ci sont souvent de même type. Entre réactions physiologiques et pathologiques, il n'y a que des différences d'intensité et l'on peut suivre insensiblement les divers anneaux de la même chaîne que sont l'aspect du fonctionnement anti-toxique normal, celui du surmenage anti-toxique et l'hépatite parenchymateuse.

Ces aspects d'hépatite parenchymateuse diffuse sont toujours les mêmes, quelles que soient les circonstances étiologiques dans lesquelles on les observe. On peut les voir au cours des hépatites diffuses expérimentales qui montrent surtout les stades initiaux. Des biopsies hépatiques en pathologie humaine montrent des aspects plus évolués, mais qu'il est possible de raccorder aux précédents.

Nous avons eu l'occasion d'insister dans notre thèse sur l'ordre dans lequel les phénomènes se succèdent.

On sait que, en ce qui concerne les fonctions de digestion, Noël a montré que le lobule hépatique fonctionne de la périphérie vers le centre. Cet auteur, dans ses études sur le chondriome hépatique au cours de la digestion, a distingué dans le lobule hépatique trois zones : la zone périportale, ou zone de fonctionnement permanent; la zone moyenne du lobule qui est en fonctionnement variable suivant le moment de la digestion; enfin, la zone péricapillaire ou zone de repos permanent. Cependant, ce schéma du fonctionnement digestif du lobule n'est vrai que pour un foie absolument normal et la zone de repos permanent est aussi une zone de suppléance : qu'il existe une destruction des régions périphériques du lobule, elle entre alors en activité élaboratrice digestive.

L'étude des réactions pathologiques du lobule aux intoxications, aux inflammations légères, montre que, là encore, le lobule fonctionne de la périphérie vers le centre, et que là encore se manifeste une capacité de suppléance des zones centrales du lobule. La réaction inflammatoire du lobule poursuit son évolution morphologique en plusieurs stades. Le *stade initial* est caractérisé par l'apparition de lésions périportales (dilatation capillaire, clarification et homogénéisation des cellules, sclérose légère) sur lesquelles, après Noël Fiessinger, ont insisté Noël et Rosier, J.-F. Martin. Cependant, les altérations toxiques ne se localisent pas indéfiniment à la périphérie du lobule. Dans un second stade, si l'on prolonge les expériences, on voit apparaître un autre aspect réactionnel d'hyperergie lobulaire généralisée que caractérisent d'une part la clarification généralisée des cellules du lobule et d'autre part la réticulose fibrillaire, hyperplasie pathologique du réseau de réticuline. Cette réaction généralisée de tout le lobule témoigne et de la diffusion de l'irritation tissulaire et de l'effort fait pour suppléer aux lésions cytologiques initiales; il semble qu'il y ait là une réaction de suppléance du même genre que celle qu'a signalée Noël dans les phénomènes digestifs. Enfin, dans les stades ultérieurs, aux aspects précédents se surajoutent des altérations cellulaires dégénératives qui seront ou disséminées dans tout le lobule, ou prédominantes dans la zone fragile du centro-lobule, frappant les éléments les

moins résistants et réalisant ce que Noël Fiessinger a appelé l'*asymétrie lésionnelle*.

Parmi ces étapes de l'inflammation diffuse des lobules hépatiques, c'est la seconde qui correspond au début de l'hépatite parenchymateuse diffuse. On la retrouve avec les mêmes caractères morphologiques dans les lésions légères observées en pathologie humaine. Nous en étudierons l'aspect général et les divers éléments constitutifs.

L'aspect général du parenchyme hépatique est caractéristique, même à un faible grossissement : toutes les cellules hépatiques semblent gonflées et claires; elles écrasent entre elles les sinusoides hépatiques dont la lumière disparaît ou n'est plus visible que sous forme d'une mince fente. A une étude plus approfondie, on voit que et le tissu parenchymateux et le tissu mésenchymateux participent aux réactions de cette hépatite diffuse.

1° *Éléments parenchymateux* :

a) Chaque cellule prend un aspect arrondi ou polyédrique, comme soufflé. Selon les cas, le noyau est volumineux et clair ou tend vers la pycnose. Le chondriome est « marginé », peu abondant, sous forme soit de bâtonnets, soit de grains très grêles. Il est localisé en deux couronnes disposées l'une autour du noyau, l'autre à la face profonde de la membrane cellulaire et « en rayons de roue » dans de légères travées protoplasmiques qui réunissent les deux couronnes. Ces éléments délimitent de vastes lacunes protoplasmiques qui apparaissent vides aux diverses colorations que nous avons employées et qui, en tout cas, ne semblent contenir ni graisses, ni glycogène. Ces cellules claires, pour Noël Fiessinger, représentant à l'état normal un stade de fonctionnement : ce sont des cellules actives. Leur nombre augmente, les caractères qui leur sont propres s'exagèrent au cours de certaines intoxications légères, très longtemps prolongées, sans que, cependant, leur vitalité soit gravement compromise; E. Grynfeltt et R. Lafont, intoxiquant des lapins d'une façon légère et longtemps prolongée par le sulfonal, décrivent des modifications semblables sous le nom de *margination des chondriosomes*. Il s'agit là, pour ces auteurs, non d'une altération, mais d'une réaction de défense vis-à-vis de toxiques. De semblables aspects cellulaires se retrouvent fréquemment dans les foies humains pathologiques et Hiyeda Kentaro leur a donné le nom de *clarification*; elles sont alors très nombreuses; parfois l'augmentation de volume de la cellule est telle que les sinusoides correspondants en sont écrasés : ce sont des aspects précoces d'*inflammation parenchymateuse*, initiaux, réversibles; le terme de *surmenage cellulaire* me semble celui qui leur convient le mieux. En cas d'hépatite diffuse, nous l'avons dit, toutes les cellules des lobules présentent cet aspect : c'est ce qu'avec le professeur Noël Fiessinger, nous avons appelé la clarification cellulaire généralisée.

b) En outre, dans le parenchyme hépatique en état de clarification généralisée, sont disséminées des lésions dégénératives de certaines cellules hépatiques, plus ou moins abondantes selon la gravité de l'inflammation.

L'aspect le plus simple est celui de cellules foncées, atrophiques, qui réalisent la *dégénérescence homogène atrophique*, ou *cytolysse simple*. Ces cellules atrophiques s'observent normalement en petit nombre; elles représentent, d'après les expériences de Noël Fiessinger, le stade d'épuisement de la cellule hépatique. A l'état pathologique, elles sont beaucoup plus

abondantes, et s'observent soit à la périphérie du lobule, soit au centre, soit disséminées dans le parenchyme. Ce sont les cellules en sénescence de J.-F. Martin, en dégénérescence amorphe de Noël Fiessinger, en homogénéisation de Mayer, Rathery et Schoeffer; leur aspect sombre, basophile, semble dû à la diffusion des lipoides mitochondriaux dans le protoplasma (Robert Chaves). On peut parfois saisir l'évolution de certaines cellules claires vers l'homogénéisation atrophique avec pycnose du noyau : en un point de la cellule on voit alors apparaître une zone de protoplasma, homogène et basophile, aux colorations trichromiques; la condensation granuleuse, d'abord parcellaire, devient générale; les mitochondries d'abord représentées par de rares plastas volumineux finissent par disparaître; cette mitochondriolyse est le premier stade de la dégénérescence cellulaire; enfin vient la pycnose nucléaire qui confirme la mort de la cellule; parfois, alors, le protoplasma est intensément noir aux colorations mitochondriales à l'hématoxyline au fer de Regaud : on dit qu'il est sidérophile.

Ces cellules en dégénérescence homogène atrophique peuvent être isolées; elles sont alors comprimées par des cellules clarifiées voisines et prennent une forme étoilée, étriquée. D'autres fois, elles sont réunies en plages plus ou moins importantes; elles sont alors dissociées les unes des autres, réalisant la dislocation trabéculaire; elles apparaissent trop petites dans les mailles du réseau de réticuline, alors parfaitement visibles, et les espaces vides de ce réseau sont le plus souvent occupés par des globules rouges et des histiocytes d'origine kupfférienne (dislocation trabéculaire de Hanot, hépatite hémorragique de Virchow).

En plus de la dégénérescence homogène atrophique, les parenchymes en hépatite diffuse peuvent être frappés de *dégénérescence graisseuse* d'une façon localisée ou massive :

Enfin, le plus souvent, voisinant avec les atérations dégénératives, s'observent des aspects hyperplasiques de certaines cellules (noyaux volumineux, noyaux multiples).

2° *Éléments mésenchymateux :*

Les éléments nobles du foie ne sont pas, cependant, les seuls intéressés. Le mésenchyme lui aussi est en réaction inflammatoire diffuse.

a) En même temps que la clarification cellulaire généralisée, et l'accompagnant, s'observe un épaississement et une hyperplasie diffuse de toutes les fibrilles de réticuline des lobules (ou fibrilles en treillis d'Oppel ou fibres grillagées). Cet épaississement qui est perceptible dès les premières semaines, dans les hépatites diffuses expérimentales, qui ne manque jamais dans les hépatites diffuses humaines, se fait d'une façon diffuse en tache d'huile; il y a à la fois épaississement de la fibrille réticulée préexistante et néoformation fibrillaire. Alors que normalement on doit recourir aux imprégnations à l'argent pour mettre en évidence la réticuline fibrillaire, lorsque celle-ci s'épaissit elle prend les colorants du collagène et est visible sur les trichromes ordinaires. C'est ce qu'avec le professeur Noël Fiessinger, nous avons appelé la *réticulose* pour bien marquer la différence qui existe entre ce processus (simple modification quantitative de la réticuline) et la *sclérose* (néoformation d'un véritable tissu conjonctif constitué non seulement de fibres collagènes, mais aussi de cellules fibroblastiques et de néo-vaisseaux); cependant nous pensons qu'il serait préférable de parler de *réticulose fibrillaire* ou de *réticulo-fibrose*, afin

d'éviter la confusion avec les réticuloses, processus hyperplasiques ou prolifératifs des cellules du tissu réticulo-endothélial.

b) Mais ce n'est pas tout. Le tissu mésenchymateux est le siège d'autres modifications inflammatoires, souvent moins évidentes à cause de leur discrétion, mais qui ne manquent pas d'intérêt.

Les cellules de Kupffer sont souvent augmentées de volume, parfois mobilisées sous forme d'histiocytes ou de macrophages; ces réactions ont d'ailleurs des intensités très variables selon les cas.

On observe également, sur les préparations bien fixées et étudiées avec soin, des *manifestations exsudatives discrètes*, de l'œdème inflammatoire aigu du foie, de l'*hépatite séreuse*, ainsi que l'appelle le professeur Rössle. Cet œdème inflammatoire est facilement visible au niveau de la capsule de Glisson et des espaces portes dont il dissocie plus ou moins les fibres collagènes; mais il existe aussi à l'intérieur même des lobules. Le professeur Rössle, en effet, décrit un gonflement des parois des sinusoides hépatiques et, surtout, l'existence d'un exsudat entre les travées de cellules hépatiques et les parois des capillaires, à l'intérieur même des fentes (normalement virtuelles) de Diesse que l'on considère actuellement comme des lacunes lymphatiques. Les infiltrations de polynucléaires sont rares et en général discrètes.

En conclusion, nous voyons ici associés les divers éléments d'une inflammation aiguë diffuse; éléments mésenchymateux à type exsudatif (œdème interstitiel, hépatite séreuse) qui constitueraient pour Rössle le phénomène primitif, éléments parenchymateux (clarification cellulaire généralisée) nettement prédominants ici, au retentissement fonctionnel important. Les uns et les autres permettent de comprendre certaines augmentations importantes et transitoires du volume du foie.

Tel est, en tous cas, l'aspect histologique général des hépatites parenchymateuses diffuses. L'étude de nombreux cas anatomo-cliniques nous permet de définir à quels symptômes, à quels troubles fonctionnels correspond cet aspect histologique.

*
**

LES SIGNES CLINIQUES ET LES TROUBLES BIOLOGIQUES DES HÉPATITES PARENCHYMEUSES DIFFUSES sont des plus variables avec l'intensité des lésions. Alors que les hépatites diffuses légères, véritables découvertes de biopsies, peuvent être qualifiées de latentes, celles de moyenne intensité, celles qui s'accompagnent de lésions dégénératives cytolitiques ou graisseuses déjà importantes, ont un retentissement clinique ou fonctionnel appréciable.

Les signes cliniques sont ceux que l'on observe dans les différents ictères hépatolytiques, ceux que Noël Fiessinger décrit dans « le prélude des cirrhoses ». Nous les citerons rapidement :

L'asthénie, l'amaigrissement, sont souvent précoces et importants.

L'opsiurie et l'oligurie sont de beaucoup les signes les plus nets; ils débütent avec l'hépatite diffuse et se terminent avec elle sous forme d'une crise urinaire, sur l'importance de laquelle Chauffard insistait il y a déjà longtemps.

A ces signes s'ajoutent des troubles digestifs, des troubles nerveux, probablement secondaire à la dégradation imparfaite des polypeptides (Noël Fiessinger).

Enfin, signalons la fièvre qui peut manquer, l'ictère qui non seulement est inconstant, mais surtout ne présente jamais une intensité proportionnelle à l'hépatite parenchymateuse diffuse et les troubles de méioprégie capillaire, inconstants.

Bien plus que l'examen clinique, ce sont les épreuves biologiques qui permettent non seulement de reconnaître l'existence d'une hépatite, de savoir si elle est modérée, grave ou minime et négligeable. Ces épreuves biologiques décèlent, d'une façon constante, un dysfonctionnement hépatique ; mais deux fonctions seulement sont troublées de façon constante : la fonction glycopexique et la fonction hydrique. C'est pourquoi les concentrations galactosuriques de N. Fiessinger, F. Thiébaut et J. Dieryck, qui combinent l'étude des deux métabolisme, sucré et hydrique, constituent actuellement le test le plus pratique pour déceler une hépatite diffuse.

Dans les lésions manifestes d'hépatite parenchymateuse diffuse, les deux fonctions hydrique et hydrocarbonée sont troublées simultanément, et de ce fait les chiffres de concentration galactosurique décrivent des écarts beaucoup plus nets et appréciables que les chiffres de galactosurie pondérale ou de diurèse pris isolément. Récemment encore Adlersbergh, au cours de l'« ictère catarrhal », signale la coexistence fréquente de troubles de la galactosurie pondérale, selon le procédé de Bauer, et de troubles de l'élimination hydrique, bien que ces deux ordres de troubles ne soient pas rigoureusement parallèles : « Dans une partie des cas, le galactose ; dans une autre partie, l'élimination de l'eau revient d'abord à la normale. » Dans ces cas manifestes, il s'agit cependant de troubles fonctionnels hépatiques précoces et partiels, et qui semblent plus précoces et plus sensibles que les autres troubles fonctionnels, ainsi qu'y insistait F. Thiébaut. « Chaque fois qu'il a été constaté un trouble nettement caractérisé du métabolisme azoté (c'est-à-dire élévation de l'indice de clivage et abaissement du rapport azotémique simultanément constatés), chaque fois la fonction sucre était également troublée, qu'il y ait ictère ou non. Par contre on observe fréquemment une insuffisance pigmentaire et une insuffisance sucrée (nous ajouterions : et un trouble hydrique), sans élévation de l'indice de clivage. Tout se passe comme si la fonction glycopexique (et la fonction hydrique, dirions-nous) était la plus sensible, la première atteinte. »

Dans les lésions frustes, nous avons noté la possibilité d'une dissociation entre les troubles de la fonction hydrique et ceux de la fonction sucrée. Nous en avons noté des exemples dans les lithiases vésiculaires avec hépatite légère, par exemple (1). Nous avons retrouvé les mêmes faits dans les ictères catarrhaux légers ; des observations semblables ont été signalées par Adlersbergh qui y étudia séparément galactosurie de Bauer et épreuve de Volhard. Cet auteur signale soit des cas avec galactosurie pondérale positive et métabolisme hydrique normal ou l'inverse ; il conclut qu'« on a l'impression que l'assimilation du galactose et le rôle dans le métabolisme de l'eau représentent des fonctions partielles différentes du foie et se complétant heureusement ». Il est difficile actuellement d'expliquer ces cas dissociés : le fait reste cependant acquis et l'expérience montre la valeur des concentrations qui dans ces cas corrigent des troubles de l'une ou de l'autre fonction. Il nous semblerait qu'on puisse dire qu'il est bien rare qu'une hépatite diffuse suffisamment légère pour ne point entraîner de troubles du métabolisme du sucre, n'entraîne pas cependant quelque retard dans le rythme de la diurèse ; personnellement, il ne nous a jamais été donné de constater le fait inverse.

Quant aux phases d'amélioration de certaines hépatites dans lesquelles la

(1) CHIRAY (M.), ALBOT (G.), DEPARIS (M.) et TSANGRIDIS : *Paris médical*, oct. 1935.

persistance de galactosurie pondérale est corrigée en ce qui concerne la concentration par l'amélioration de la diurèse, elle s'explique par le fait que les deux fonctions ne sont pas absolument synchrones et que le fonctionnement de l'une peut s'améliorer avant celui de l'autre à la fin de l'évolution d'une hépatite diffuse aiguë.

Dans les formes très sérieuses, où des lésions dégénératives importantes viennent se surajouter à l'hépatite parenchymateuse diffuse, on voit alors apparaître d'autres troubles, notamment du métabolisme azoté, ce qui réalise tous les passages avec la grande insuffisance hépatique.

*
**

LES FORMES ANATOMO-CLINIQUES DES HÉPATITES DIFFUSES sont multiples. — Mais dans tous les cas, nous retrouverons l'aspect histologique que nous avons décrit, en correspondance rigoureuse avec les symptômes cliniques et fonctionnels que nous venons d'énumérer ainsi que nous avons pu le démontrer avec le professeur Noël Fiessinger et F. Thiébaud (1).

L'hépatite diffuse peut s'observer en clinique dans deux ordres de circonstances différentes. Ou bien l'hépatite diffuse survient sur un foie antérieurement sain; parmi ces hépatites diffuses « primitives », il en est que nous prendrons comme exemple : c'est l'ictère catarrhal. Dans d'autres cas, l'hépatite diffuse se développe sur un foie antérieurement malade : ce sont les hépatites parenchymateuses diffuses « secondaires ».

1° *Le type de l'hépatite diffuse « primitive », survenant sur un foie sain*, est l'ictère dit « catarrhal » ou ictère hépatolytique bénin.

Nous engloberons sous ce vocable les multiples ictères bénins dont l'étiologie est encore discutée. En effet, à côté de l'ictère bénin apyrétique ou deuxième ictère de Troisier, de l'hépatitis epidemica de certains auteurs étrangers, de l'ictère commun fébrile ou troisième ictère de Troisier, qui semblent être des affections spécifiques épidémiques, il y a certainement place dans ce vaste groupe pour certains ictères toxiques (chloroforme, arsenic, etc...), ou toxi-alimentaires (ictères des moules, des coques, des huîtres, par exemple), et aussi peut-être pour certains ictères secondaires à des affections intestinales frustes dont le rôle aurait besoin d'être précisé.

Sur ce syndrome bénin, nous ne possédons que peu de documents anatomo-pathologiques, parce qu'il guérit spontanément et qu'il faut des circonstances exceptionnelles pour qu'on soit amené à faire un examen histologique du foie. Parmi les rares observations publiées, nous retiendrons seulement celles qui rentrent sûrement dans le cadre de l'ictère catarrhal; celle d'Eppinger, celle de Klemperer, Kilian et Heyd, celle de Schrumpf.

1° *Pendant la guerre de 1914-18, Eppinger observe une petite épidémie d'ictères dans une compagnie; la plupart des hommes atteints guérissent après quelques semaines sans symptômes graves; trois blessés meurent du tétanos. A l'autopsie le foie présente « un processus dégénératif diffus avec de multiples petits foyers de nécrose ».* Les canalicules biliaires intra-cellulaires sont déchirés par la destruction des cellules hépatiques. On trouve de nombreuses mitoses dans les cellules hépatiques adjacentes aux foyers de nécrose.

(1) FIESSINGER (N.), THIÉBAUD (F.) et ALBOT (G.) : *Rapports entre les troubles de la fonction galactopexique et les lésions histologiques des hépatites.* » (*Ann. de Médecine*, t. XXI, n° 3, mars 1932, p. 297.)

2° En 1926, Klemperer, Kilian et Heyd (1) publient l'observation d'un ictère catarrhal prolongé chez une femme de quarante ans opérée de cholécystogastrostomie, un mois environ après le début de la jaunisse. Quinze jours après l'opération, la malade quitte l'hôpital encore ictérique. Revue un an plus tard, elle se portait normalement.

Au cours de l'opération le foie apparut augmenté de volume; la vésicule dilatée, le pancréas normal à la palpation; le cholédoque ne renfermait pas de calcul. Une biopsie du foie a montré les lésions suivantes : Au faible grossissement, les lobules et les travées conservent dans l'ensemble leur structure normale; cependant on constate des foyers où la structure est altérée, de taille variable et dont les plus grands sont nettement centro-lobulaires. Au fort grossissement l'aspect est différent suivant qu'on observe un foyer dégénératif ou récent. Dans les foyers récents, suivant l'intensité des destructions cellulaires, les travées sont encore reconnaissables ou bien sont disloquées; les cellules volumineuses et claires présentent différents stades de dégénérescence; dégénérescence granuleuse ou hyaline du protoplasme associée ou non à la pycnose du noyau ou à la caryolyse; les capillaires sont larges, la réticuline un peu épaissie et autour des cellules nécrosées on trouve des polynucléaires et des mononucléaires. Dans les foyers plus anciens, les cellules hépatiques ont disparu; il persiste la trame conjonctivo-vasculaire infiltrée de lymphocytes et de cellules endothéliales. A la périphérie des foyers on remarque de grandes cellules à un ou plusieurs noyaux, mais sans figure de mitose. Le tissu conjonctif de l'espace porte est souvent infiltré de polynucléaires et de lymphocytes. Il n'existe pas de dégénérescence graisseuse.

3° En 1931, Schrumpf (d'Oslo) (2) pratique une biopsie du foie au huitième jour d'un ictère catarrhal chez une malade qui devait guérir deux semaines plus tard. Ici l'examen histologique rapporté ici même, montre des lésions très semblables à celles des cas précédents.

Le maximum des lésions s'observe dans les régions centro-lobulaires formant des foyers de dégénérescence très particulière : cellules volumineuses, inégales, claires pour la plupart, parfois tachées de plaques brunes aux trichromes de Masson et dont les limites sont souvent floues.

Autour des espaces portes les lésions parachymateuses sont beaucoup plus discrètes; les travées sont foncées; les capillaires sont larges, avec des gaines périvasculaires oedémateuses et contiennent souvent des polynucléaires. Dans l'ensemble il existe une « réticulose fibrillaire » très prononcée.

Ces cas viennent montrer que l'ictère catarrhal est bien dû à une hépatite parenchymateuse diffuse (et non pas parcellaire) qui, malgré sa bénignité évolutive de maladie cyclique, s'accompagne de grandes altérations parenchymateuses.

L'étude des documents cliniques et des explorations fonctionnelles conduit aux mêmes conclusions. C'est, avant tout, en se basant sur des arguments cliniques, sur des explorations fonctionnelles que dès 1913, Chauffard, Noël Fiessinger admettaient la nature hépatolytique de ces ictères. Récemment Noël Fiessinger et F. Thiébaud viennent d'en apporter une preuve de plus avec leur nouvelle méthode de galactosurie provoquée dite « des concentrations fractionnées ». Dans l'ictère catarrhal la fonction azotée est à peine troublée; à l'inverse la fonction glycogénique et la fonction hydrique sont fort altérées. Au moment de la convales-

(1) KLEMPERER, KILIAN et HEYD : « The pathology of ikterus catarrhalis. » (*The Journ. of Pathol. and Labor. Medic.*, 1926, t. II, novembre, p. 631.)

(2) SCHRUMPF : « Un cas d'ictère « catarrhal » avec biopsie. » (Soc. Anat. de Paris, séance du 3 décembre 1931, in *Ann. d'Anat. pathol. et d'Anat. médico-chir.*, n° 1, janvier 1932, p. 17.)

cence, l'amélioration des concentrations galactosuriques provoquée va de pair avec l'amélioration clinique de l'ictère. Et même, j'ajouterais que parfois, elle peut précéder de un ou deux jours la crise polyurique qui accuse la guérison de la maladie.

Là encore, nous voyons les caractères généraux de l'ictère catarrhal : affection fonctionnellement grave, mais cyclique et évoluant le plus souvent vers la guérison.

L'aspect de l'ictère grave de *Rokitansky Frerichs* est l'atrophie jaune aiguë du foie.

Lorsqu'on pratique l'autopsie de ces malades, le foie ayant rapetissé rapidement durant les derniers jours, la capsule apparaît plissée. A la coupe, on distingue les zones centro-lobulaires, rouges, congestionnées et la périphérie des lobules qui est jaune par dégénérescence graisseuse surajoutée.

L'existence de lésions cardiaques, rénales, est possible ; mais dans l'ensemble l'altération hépatique apparaît considérable et suffit à elle seule à expliquer la gravité de l'ictère.

L'histologie montre des lésions d'hépatite diffuse et des lésions centro-lobulaires dégénératives.

Les lésions centro-lobulaires forment la caractéristique de l'affection. La comparaison de nombreuses pièces d'autopsie prélevées dans de bonnes conditions, et de quelques biopsies, ont permis d'analyser l'évolution des altérations cellulaires. Dans un premier stade, les cellules centro-lobulaires sont uniformément hypertrophiées, arrondies et claires, écrasant les sinusoides voisins ; l'étude des mitochondries les montre à cette période, petites, espacées, surtout marginées à la périphérie de la cellule et séparées par des lacunes claires dont le contenu, qui n'est pas du glycogène, est mal connu. Cet état est contemporain de l'étape clinique initiale caractérisée par un gros foie. Ultérieurement, les cellules entrent en dégénérescence avec mitochondrolyse qui peut se faire suivant deux aspects un peu différents. Tantôt c'est la *dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau* ; la cellule s'atrophie, son protoplasma devient foncé et se tasse autour du noyau, et de ce fait la travée est disloquée, chaque cellule libérée restant isolée, au large dans les logettes de la réticuline lobulaire. D'autres fois, c'est la *fonte autolytique* ; le noyau entre en pycnose, le protoplasma s'éclaircit et devient grenu, les limites cellulaires se fondent avec les régions voisines jusqu'à disparaître presque complètement. Cette « autolyse » continuerait sa progression même après la mort, ce qui explique pour certains auteurs que les pièces d'autopsie offrent à étudier des lésions beaucoup plus accentuées que celle qu'on observe sur des biopsies précédant de peu la mort. Cette évolution cellulaire vers la dégénérescence homogène atrophique ou vers la fonte autolytique explique la diminution rapide du volume du foie dans les stades terminaux de l'ictère grave.

Suivant la date précoce ou tardive de la mort, l'atrophie du foie évoluée peut se présenter à l'autopsie sous deux aspects : l'atrophie jaune ou l'atrophie rouge. Dans l'atrophie jaune aiguë, les cellules plus ou moins autolysées ou homogénéisées laissent voir facilement les mailles vides de la charpente réticulée du lobule qui, uniformément hyperplasiées (réticulose fibrillaire), prend souvent alors les colorants du collagène. Les sinusoides sont dilatés, congestionnés et dans leur lumière on voit à côté des globules rouges des cellules rondes, des cellules de Kupffer turgescentes et libres dans la cavité, et aussi quelques polynucléaires. Dans l'atrophie rouge, les lésions sont plus évoluées ; la fonte autolytique des lésions centro-lobulaires est si complète qu'il ne reste plus aucun élément épithélial autour des veines sus-hépatiques. Il ne persiste plus que les fibrilles de réticuline dont les mailles sont remplies de globules rouges et montrent de place en place seulement quelques vestiges épithéliaux atrophiques.

Tout alentour de ces dégénérescences centro-lobulaires massives s'observent les aspects classiques de l'hépatite diffuse. La sclérose périportale est souvent nulle, en tout cas toujours minime; fréquemment les espaces portes montrent des infiltrations mononucléées interstitielles. Les travées périportales sont conservées, mais les cellules en sont plus ou moins « clarifiées » et on y note toujours quelques éléments cellulaires hyperplasiques, quelques mitoses, d'assez nombreuses cellules à plusieurs noyaux. Immédiatement au pourtour des lésions dégénératives, la surcharge adipeuse des cellules hépatiques est assez fréquente: c'est à ce caractère accessoire que l'atrophie aiguë doit l'épithète « jaune » qui n'a aucun rapport avec la lésion fondamentale.

Ces différents aspects ne sont pas absolument comparables. Cependant ils sont très proches les uns des autres.

Dans les deux cas on trouve les mêmes lésions d'hépatite parenchymateuse diffuse avec prédominance centro-lobulaire des altérations cellulaires. Déjà Eppinger les avait qualifiées d'« atrophie jaune aiguë en miniature ». Klemperer, Kilian et Heyd partagent cette opinion. Cette conception nous paraît tout à fait légitime avec cette restriction: l'hépatite de l'ictère catarrhal et celle de l'ictère catarrhal prolongé sont de même nature que celle des ictères graves et de l'atrophie jaune aiguë, et ce qui l'en distingue, c'est moins une différence dans l'intensité ou l'étendue des lésions que dans le pouvoir régénérateur des cellules restées saines.

Ces données morphologiques s'accordent parfaitement avec les données cliniques et fonctionnelles que nous avons déjà étudiées ailleurs; ce qui fait, à notre avis, la bénignité de l'ictère catarrhal, ce n'est pas la discrétion des lésions parenchymateuses qui sont toujours importantes et diffuses; ce n'est pas davantage la modicité des troubles fonctionnels qui sont toujours sérieux; mais bien plutôt le fait que l'ictère survient sur un organisme capable de réparer les lésions.

2° Lorsque l'hépatite diffuse survient sur un foie antérieurement malade, elle revêt l'aspect d'une complication aiguë au cours d'une affection chronique. Elle conserve, là encore, son caractère de poussée aiguë cyclique; cependant, du fait des lésions chroniques sous-jacentes du parenchyme hépatique son pronostic s'aggrave considérablement.

Nous ne ferons qu'énumérer les nombreuses formes cliniques de ces hépatites parenchymateuses diffuses secondaires.

La cirrhose du foie, processus chronique, est, tout au long de son histoire clinique, le siège de poussées aiguës ou subaiguës d'hépatite diffuse, qui sont responsables de la majorité des symptômes cliniques de cette affection, ainsi que nous l'avons signalé avec le professeur Noël Fiessinger et F. Thiébaud. Cette hépatite diffuse peut évoluer d'une façon lente et progressive, réalisant la forme classique de la cirrhose de Laënnec; mais elle peut également évoluer par poussées parfois transitoires et cycliques, qui réalisent, suivant les cas, des accidents digestifs, nerveux, une ascite aiguë curable ou non, un syndrome ictéro-ascitique de N. Fiessinger et Brodin, un syndrome hémorragico-ascitique de N. Fiessinger et Messimy, un ictère bénin, un ictère grave, etc. Dans tous ces cas, l'anatomie pathologique montre, en plus d'une cirrhose annulaire, une hépatite parenchymateuse diffuse généralisée, dont les épreuves fonctionnelles permettent de suivre les fluctuations.

On voit également, en étudiant les altérations hépatiques au cours de la lithiase biliaire, que, ainsi que nous l'ont montré et les biopsies de foie

et les explorations fonctionnelles, une hépatite diffuse peut ou non compliquer un calcul du cholédoque, ce qui réalise ainsi ou un ictère mixte ou un ictère purement mécanique de pronostics opératoires très différents. Elle peut aussi compliquer une cholécystite calculeuse simple réalisant des formes anictériques, des formes ictériques bénignes, des formes ictériques graves : ce sont ce que l'on peut appeler les *hépatites satellites des cholécystites chroniques*.

On peut observer également au cours du foie cardiaque des poussées d'hépatite diffuse qui se révèlent anatomiquement par des dégénérescences centro-lobulaires le plus souvent graisseuses, cliniquement par un ictère, fonctionnellement par des troubles de concentrations galactosuriques provoquées.

Enfin, n'importe quelle altération localisée du foie (cancer secondaire, cancer primitif, kyste hydatique) peut se compliquer de poussées d'hépatite diffuse qui viennent surajouter leur symptomatologie à celle de l'affection primitive.

*
**

L'ÉVOLUTION ANATOMIQUE ET CLINIQUE DES HÉPATITES DIFFUSES est particulièrement instructive.

Il faut à ce propos bien distinguer une maladie entraînant une atteinte fonctionnelle grave, et pourtant curable, de l'organe qu'elle frappe et une maladie qui évolue vers la mort. Le caractère primordial de l'hépatite parenchymateuse diffuse est d'être une affection grave; elle trouble considérablement le fonctionnement du parenchyme hépatique; cependant elle ne se termine pas forcément d'une façon fâcheuse. Bien au contraire, elle évolue fréquemment vers la guérison au milieu de phénomènes critiques parmi lesquels la crise polyurique est le plus important. Les explorations fonctionnelles suivent pas à pas cette évolution clinique. C'est pourquoi il faut insister sur le fait suivant : un résultat d'une seule exploration fonctionnelle ne peut avoir une signification pronostique; il décèle seulement l'importance du trouble apporté à un moment donné au fonctionnement du foie. Ce n'est qu'en répétant ces épreuves, en en faisant une courbe, qu'on peut se rendre compte du sens dans lequel évolue le trouble fonctionnel : vers l'aggravation ou vers l'amélioration.

Anatomiquement ces hépatites diffuses tendent au bout d'un certain temps vers la réparation, soit par remplacement épithélial, soit par cicatrisation.

Dès les phénomènes initiaux de l'hépatite diffuse, dès l'apparition des signes cliniques, la *réaction de remplacement* s'observe déjà. L'hépatite est diffuse, mais les lésions dégénératives sont parcellaires et disséminées; les cellules atteintes sont isolées, entourées de cellules qui bientôt s'hyperplasient tant au point de vue cytoplasmique qu'au point de vue nucléaire, et au niveau desquelles les caryokinèses peuvent s'observer. En somme, des cellules hépatiques étroitement voisines présentent des résistances très différentes; celles qui ne dégénèrent pas s'hyperplasient.

Cette réaction de remplacement va s'observer au maximum pendant la période qui suivra la guérison clinique et fonctionnelle pour aboutir à la réparation des lésions.

Expérimentalement, dix à quinze jours après une intoxication passa-

gère, il est difficile de trouver la trace de la lésion : les cellules atteintes s'atrophient et se résorbent; les voisines assurent leur remplacement et le parenchyme retrouve son intégrité.

En pathologie humaine, la *restitutio ad integrum* est la règle dans les hépatites parenchymateuses diffuses aiguës, cycliques, surtout lorsqu'elles surviennent sur un foie sain. Elle est, en effet, fonction de nombreux facteurs : état antérieur du parenchyme hépatique, intégrité des vaisseaux sinusoïdaux des lobules et de la trame réticulée sans laquelle se produira une cicatrice. Cette réparation se fait, en pathologie humaine, avec une *rapidité inattendue* qui cadre bien avec les délais expérimentaux cités plus haut. Nous avons pu nous en rendre compte à propos de deux observations d'hépatite satellite d'une cholécystite chronique suivies dans le service du professeur N. Fiessinger avec F. Thiébaud.

Le premier cas est celui d'une femme de quarante-neuf ans, porteuse d'une cholécystite lithiasique, présentant une hépatite aiguë avec subictère, fièvre en plateau autour de 39°, hépatomégalie congestive douloureuse.

Galactosurie. Formule d'hépatite aiguë :

	Volume d'urine cc.	Concen- tration °/100	Galactose gr.
I	37	22,4	0,82
II	46	4,95	0,22
III	75	3,08	0,23
IV	416	3,3	1,37
	574	4,59	1,37

Après amélioration = Galactosurie normale :

	Volume d'urine cc.	Concen- tration °/100	Galactose gr.
I	210	1,8	0,37
II	130	(négligeable)	0
III	260	»	0
IV	650	»	0
	1.250	0,2	0,37

Cholécystectomie, quinze jours après l'amélioration clinique et fonctionnelle.

L'étude de la biopsie révèle l'aspect d'une hépatite parenchymateuse diffuse en voie de guérison.

a) Il existe bien encore des dégâts morphologiques importants par leur étendue, mais ce sont là des séquelles localisées, des cellules dégénérées, déjà en voie de résorption et de réparation : dans les régions centro-lobulaires, on voit, en effet, des travées hépatiques dissociées; les cellules sont en dégénérescence homogène atrophique et, au niveau des sinusoïdes, on trouve de volumineuses cellules macrophages garnies d'enclaves et quelques polynucléaires qui signent le travail de déblaiement qui s'opère ici.

b) Mais en outre, à côté des cellules altérées voisinent des cellules hépatiques volumineuses dont le noyau est gros, ou double, ou monstrueux, qui indiquent une réaction hypertropho-hyperplasique de remplacement.

c) Enfin, et c'est le plus important à nos yeux, ces lésions morphologiques en voie de disparition sont localisées; l'hépatite diffuse, elle, n'existe plus, ainsi qu'en témoignent dans le reste des lobules la disparition de toute clari-

flation
chondri
Dans
pratiq
biopsie
réparat

On s
chyme
cliniqu
diffuse
tion a

A l'i
(agress
moins
On voi
cicatri
phogén

Cette
import
du foie

Du j
assigne

D'ap
appel
toses (

lites (p

Telle

MM. R

mènes

Nous a

épithél

mation

nératif

dans le

régress

parcell

Du j

paren

morph

longter

ment r

tite di

toute s

longati

toxicat

la guér

(Le

ANNAL

fection cellulaire, l'intégrité de la majorité des travées hépatiques et du chondriome cellulaire.

Dans un deuxième cas d'hépatite ictérique para-lithiasique, l'intervention pratiquée dans les mêmes délais nous a permis de prélever un fragment de biopsie hépatique. Dans ce cas, l'aspect histologique était déjà normal et la réparation parfaite.

On saisit, là, la rapidité avec laquelle est capable de se réparer le parenchyme hépatique et le mode qu'affecte cette réparation : l'amélioration clinique et fonctionnelle, contemporaine de la disparition de l'hépatite diffuse, précède de plusieurs jours le déblaiement complet et la réparation anatomique parfaite des destructions histologiques.

A l'inverse, dans certains cas, sous l'influence de facteurs multiples (agressions multiples et répétées, faculté de réparation parenchymateuse moins bonne), les mêmes altérations peuvent évoluer vers la cicatrice. On voit alors des poussées d'hépatite diffuse laisser derrière elles des cicatrices localisées. Avec elles nous entrons dans la question de la morphogénèse des cirrhoses.

**

Cette notion d'hépatite diffuse a donc, en pathologie hépatique, une importance capitale. Elle domine toute la symptomatologie des affections du foie.

Du point de vue anatomo-pathologique, quelle place devons-nous lui assigner dans les inflammations du parenchyme hépatique ?

D'après les conceptions du professeur Rössle, de Berlin, ce que nous appelons hépatite parenchymateuse diffuse entre dans la classe des *hépatoses* (processus épithéliaux, dégénératifs), en opposition avec les *hépatites* (processus conjonctifs, seuls inflammatoires).

Telle n'est pas la conception qui a cours en France. Tout d'abord, avec MM. Roussy, Leroux et Oberling, nous admettons l'existence de phénomènes épithéliaux et de phénomènes conjonctifs dans l'inflammation. Nous avons vu que, dans n'importe quelle hépatite diffuse, phénomènes épithéliaux et conjonctifs sont intriqués : il s'agit donc d'une inflammation mixte à prédominance parenchymateuse. Enfin l'épithète de dégénératif s'applique mal à ces aspects de clarification généralisée observés dans les hépatites diffuses, qui sont en grande partie réversibles et, après régression, ne laissent derrière eux que des dégénérescences minimes, parcellaires et localisées.

Du point de vue anatomo-clinique, l'hépatite diffuse à prédominance parenchymateuse s'oppose aux hépatites localisées, expression purement morphologique d'une inflammation hépatique, qui peuvent rester fort longtemps sans répercussion fonctionnelle. Nous croyons avoir suffisamment montré la gravité fonctionnelle de tous les cas où existe une hépatite diffuse, gravité fonctionnelle qui doit d'ailleurs être dépouillée de toute signification pronostique étroite, car selon les circonstances (prolongation des agressions morbides, état antérieur du parenchyme, surintoxications, etc.), elle peut évoluer aussi bien d'une façon cyclique vers la guérison, que vers l'aggravation et la grande insuffisance hépatique.

(Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de Paris. Professeur G. Roussy.)

**TUMEUR CÉRÉBRALE D'ORIGINE DURE-MÉRIENNE
A SYMPTOMATOLOGIE MENTALE ET A CARACTÈRES PARTICULIERS**

par

L. Marchand.

La tumeur cérébrale que nous présentons ne s'est traduite cliniquement que par des troubles mentaux; elle revêt en outre certains caractères histologiques qui ne s'observent pas habituellement dans les ménin-gioblastomes de type épithélial.

M^{me} Sar..., âgée de quarante-huit ans, est internée pour la première fois le 18 novembre 1925, avec le certificat suivant :

« Est atteinte d'un délire médiumnique avec interprétations et quelques idées de persécution systématisées. Elle se croit un médium dont chacun profite et que chacun « travaille ». C'est ainsi que son mari l'hypnotise et l'empêche de dormir. (Il a voulu trois fois m'étrangler.) Autour d'elle, toutes les personnes d'ailleurs sont hostiles : la concierge, les maîtresses de son mari, M^{me} Lucie Delarue-Mardrus, que pourtant elle ne connaît pas. Toutes ces personnes l'influencent, l'hypnotisent, cherchent à la tuer, et surtout à arrêter ses règles. En conséquence, elle essaie de se défendre. D'abord refus de coucher avec son mari; couche sur un grabat et s'enferme toute la journée. Se croit en état de légitime défense. A dit, selon son mari : « Je vais faire un bon coup contre mon mari, la concierge et M^{me} Lucie Delarue-Mardrus. »

Rien de particulier dans les antécédents héréditaires et personnels. Mariée à vingt-quatre ans; pas d'enfant; pas de fausse couche.

Les troubles mentaux ont débuté en 1924 par un état anxieux. Elle avait peur depuis plusieurs mois; elle prétendait qu'elle se sentait étouffer quand elle était dans le lit avec son mari. Elle préparait les repas avec les aliments que celui-ci lui apportait, mais le laissait manger seul et elle allait s'enfermer dans sa chambre. Une nuit, elle « immatérialisa » son mari et prétendit que son esprit allait déplacer des objets placés dans une pièce voisine. Elle l'accusait de l'hypnotiser. Un jour, elle partit à Vitry-le-François sans prévenir son entourage, croyant que la concierge « la travaillait », l'influencait et la poussait dans l'escalier. Elle remarquait qu'on la suivait dans la rue. Elle alla plusieurs fois se plaindre au commissaire que son mari voulait l'étrangler, ce qui déterminait l'internement.

L'état mental ne se modifia pas les mois suivants. Cependant, après un an de séjour à l'asile de Vaucluse, elle ne manifesta plus la même animosité vis-à-vis de son mari et elle fut mise en liberté en novembre 1926.

Elle est hospitalisée de nouveau huit ans plus tard, le 18 août 1934, à l'hôpital Henri-Rousselle, et les renseignements suivants nous sont donnés par son mari :

Après sa sortie de l'asile de Vaucluse, l'état mental ne s'est pas modifié. M^{me} Sar... restait en conversation continue avec les médiums. Elle avait continuellement la crainte d'être volée. De plus elle présentait des colères fréquentes. Claustrophobie. Depuis plusieurs mois, inertie et incurie complète. Tremblement des mains et difficulté de la marche, qui ne se faisait plus qu'à petits pas. Depuis quelques jours, embarras de la parole et installation progressive d'un état de torpeur sans attaque, ni crise convulsive. Pas de céphalée; pas de

vomissements. Hier, au matin, son mari l'a trouvée allongée sur le sol de sa chambre, paraissant avoir perdu connaissance, et l'amena à l'hôpital.

A l'entrée, obnubilation très profonde, mélange de torpeur et d'apparente opposition.

M^{me} Sar... paraît comprendre quand on la questionne et répond à peu près correctement : « Oui » ou « Non ». Quelques mouvements spontanés des deux côtés. Déglutition à peu près impossible; elle s'étrangle même en avalant les liquides.

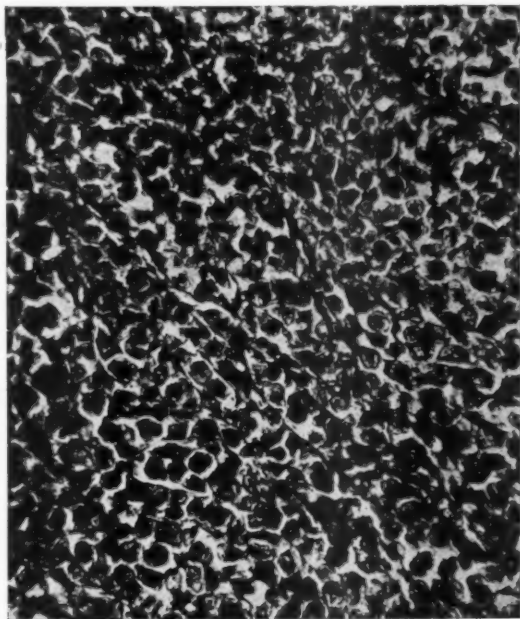


FIG. 1. — Tumeur d'origine méningée à aspect épithélial.
(Méthode de Mallory, D. 325.)

Les réflexes tendineux sont vifs et égaux, plus vifs aux membres supérieurs. Pas de Babinski, pas de clonus des pieds. Abolition des réflexes abdominaux. Les réflexes pupillaires sont normaux; les pupilles sont égales.

Ponction lombaire : Albumine, 0,60 ; Pandy, partiellement positif ; Weichbrodt, 0 ; leucos, 28,8 (quelques cellules endothéliales) ; benjoin, 00000.02222.00000 ; Bordet-Wassermann et Meinicke, négatifs.

Examen du sang : Réactions de Bordet-Wassermann, de Meinicke, de Kahn, sont négatives; sucre libre, 1,23 ; cholestérine, 1,25 ; urée, 0,58.

Examen de l'urine : Pas d'albumine; pas de glucose; trace abondante d'acétone.

Les jours suivants, la température d'abord normale s'élève progressivement. Coma. La malade meurt le 24 août. La température est de 40°3.

AUTOPSIE. — *Système nerveux.* — A l'ouverture de la dure-mère, le cerveau bombe fortement. A la face externe de l'hémisphère droit, au niveau de la partie inférieure de la frontale ascendante, présence d'une tumeur adhérente à la face interne de la dure-mère dont on ne peut la séparer. Après extraction de l'encéphale, on note que l'hémisphère droit comprime fortement la face interne de l'hémisphère gauche.

La tumeur, qui part de la face interne de la dure-mère, s'enfonce dans

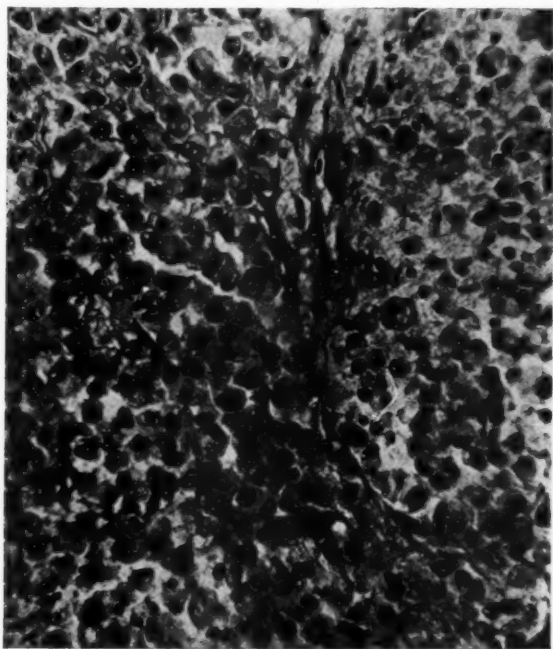


FIG. 2. — *Coulées de substance hyaline séparant des plages de cellules tumorales* (Méthode de Van Gieson, D. 325.)

En bas de la figure, zone en voie de dégénérescence, cellules avec noyaux pycnotiques.

l'hémisphère. Elle est arrondie, du volume d'une mandarine; sa couleur se rapproche de celle du tissu cérébral; sa consistance est ferme. A sa partie externe, au niveau des circonvolutions, elle repousse la pie-mère et est entourée d'un sillon. Elle détruit le tissu nerveux auquel elle adhère tout en restant distincte par une ligne nette de démarcation. Elle renferme deux foyers hémorragiques récents.

En avant elle envahit le pied de la troisième frontale et en arrière la partie inférieure de la pariétale ascendante. Autour de la tumeur, en certains points, le tissu nerveux est ramolli et a une teinte jaunâtre.

Les noyaux gris centraux ne paraissent pas atrophiés. Le ventricule latéral est réduit à l'état virtuel.

La face interne de l'hémisphère gauche, fortement repoussée par l'hémisphère droit, est déprimée en cupule. Aucune autre lésion. Le ventricule est très diminué de volume.

Pas d'athérome des artères. Cervelet et bulbe paraissent normaux.

L'hémisphère droit pèse 630 grammes; le gauche, 540 grammes; le cervelet et le bulbe, 150 grammes.

Organes. — *Poumons*, légèrement congestionnés : le droit pèse 800 grammes;

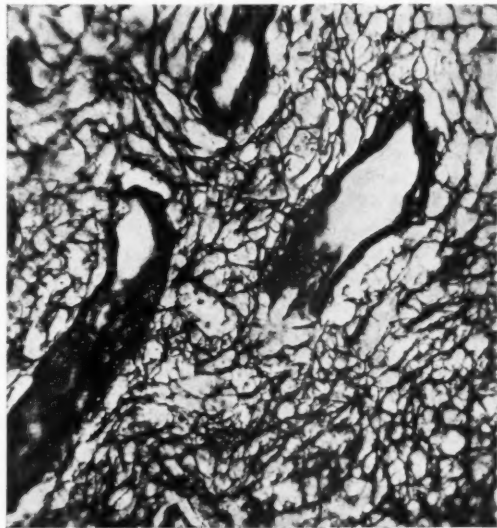


FIG. 3. — Fibrilles de réticulines séparant chaque cellule tumorale.
(Méthode de Perdrau. Microphoto, D. 325.)

le gauche, 550 grammes. *Cœur* : 350 grammes. *Foie* : 820 grammes. Aspect normal. La vésicule biliaire est remplie de calculs de la grosseur d'un petit pois. *Reins* : le gauche pèse 170 grammes; le droit est de même poids. *Rate* : 100 grammes.

On ne note rien de particulier du côté des organes génitaux et de l'appareil digestif. Pancréas normal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Système nerveux.* — *Encéphale* : Pie-mère adhérente au cortex, sans épaissements, sans infiltration. Nombreuses suffusions sanguines récentes.

Cortex : Ordination des cellules bien conservée. Les cellules pyramidales sont peu lésées. Espaces périvasculaires dilatés. Névrogie normale.

Dans la substance blanche sous-corticale, encéphalite vasculaire. Les petits vaisseaux, capillaires et veinules sont bordés de cellules embryonnaires; nom-

breux corps granuleux remplis de grains de pigment autour des artérioles et des veinules.

Le parenchyme est infiltré de gouttelettes de sérosité disposées entre les divers éléments (œdème cérébral).

Tumeur : Elle est formée de cellules assez volumineuses souvent inégales de volume, nettement individualisées, dépourvues de prolongements protoplasmiques, se comprimant les unes contre les autres et prenant la forme polyédrique (fig. 1). Dans certaines zones, les cellules sont plus allongées avec tendance à se grouper en tourbillons. Protoplasma finement granuleuse et clair, peu acidophile. Noyaux arrondis, parfois polylobés, parfois disposés en croissant sur le bord de la cellule, chargés en chromatine. Certains noyaux sont très volumineux et renferment plusieurs nucléoles. Divisions cellulaires fréquentes surtout dans les régions de la tumeur qui envahissent le tissu nerveux (cellules à deux noyaux). Par places, des plages de cellules sont séparées par une substance amorphe qui forme des coulées et présente certains des caractères de la substance hyaline; elle reste fortement colorée en violet par la méthode de Kuhne, en jaune pâle par le Van Gieson, en rouge vif par le Mallory; en vert pâle au bleu d'Unna (fig. 2). Outre cette substance, toutes les cellules tumorales sont séparées les unes des autres par un réseau très fin de fibrilles de réticuline (méthode de Perdrau) (fig. 3); au Van Gieson, quelques-unes de ces fibres se présentent comme des fibres de collagène.

Foyers hémorragiques récents. Régions peu étendues en voie de dégénérescence.

Le tissu est très vascularisé et les vaisseaux ont des parois minces bien formées. Par places, infiltration de la tumeur par des plages de cellules embryonnaires. Pas de calcosphériles. Absence de capsule autour de la tumeur.

Cervelet : Aucune lésion notable.

Bulbe : Quelques vaisseaux intrabulbaires sont atteints de périvasculature. Les cellules des olives sont en voie de dégénérescence; elles ne prennent plus les colorants. Pas de lésion des cordons.

En résumé, le début des troubles mentaux s'est traduit par un état anxieux qui se transforma rapidement en délire de persécution avec idées d'influence. Pendant plusieurs années, l'état mental resta stationnaire. Ce n'est que dix ans plus tard, et seulement, quelques mois avant la mort, qu'apparurent quelques symptômes d'organicité tels que : embarras de la parole, démarche à petits pas, état de torpeur, albuminose et lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. A l'autopsie, tumeur adhérente à la face interne de la dure-mère, de la grosseur d'une mandarine, comprimant et pénétrant l'hémisphère droit au niveau de la partie inférieure des frontale et pariétale ascendantes.

Les cas de tumeur méningée pénétrant dans le cerveau et ne se traduisant pendant des années que par des troubles mentaux sont plutôt rares et constituent des trouvailles d'autopsie que l'on observe dans les asiles d'aliénés. Les troubles mentaux, comme dans notre cas, sont conditionnés par des lésions diffuses encéphaliques de caractère inflammatoire réactionnel et non par la tumeur elle-même, soit que les lésions diffuses résultent de l'hypertension intracrânienne, ou des produits élaborés par la tumeur elle-même, ou simplement par des troubles circulatoires.

Au point de vue histologique, cette tumeur présente des caractères rappellent ceux des méningioblastomes épithéliaux. Les cellules tumorales sont polyédriques, à contours nets; elles forment des boyaux séparés par un stroma collagène; par endroits elles se disposent en tourbillons.

Comme particularités que l'on ne rencontre pas dans les méningoblastomes, signalons l'absence de capsule entre la tumeur et le tissu nerveux, les coulées de substance hyaline surtout au voisinage des régions en voie de dégénérescence, et surtout cette production de réticuline qui individualise chaque cellule.

**LINITE PLASTIQUE DE L'ESTOMAC.
PÉRITONITE CANCÉREUSE TUBERCULOÏDE
AVEC ASCITE ABONDANTE**

par

E. François-Dainville de La Tournelle.

Le cas de linite plastique que nous avons l'honneur de présenter à la Société Anatomique a ceci de particulier que la propagation du néoplasme, au lieu de garder son caractère plastique, a pris l'allure d'une carcinose miliaire subaiguë localisée au péritoine viscéral.

Nous adoptons de préférence le terme de *tuberculoïde* qui donne une représentation plus fidèle de l'aspect des lésions, telles qu'elles nous sont apparues à l'ouverture du péritoine.

M^{me} Hec... (Albertine), quarante-huit ans, entre à l'Hôpital départemental de la Seine, dans le service de notre maître, M. le docteur François-Dainville, le 23 novembre 1935. Les troubles gastriques remontent à deux ans et consistent essentiellement en douleurs à forme tardive avec vomissements alimentaires. En octobre 1935, une radiographie précisa le diagnostic de cancer de la petite courbure, laissant libre l'orifice pylorique. Trois jours après, une intervention pratiquée par notre maître, le docteur Baumgartner, montra une néoplasie de tout le corps gastrique à forme de linite plastique. Cet état d'épaississement cancéreux total rendait impossible tout acte chirurgical.

C'est alors que la malade nous est envoyée.

À l'examen, malade amaigrie, sans teinte jaune paille, présentant des vomissements alimentaires, sans hématemèses, ni méléna. L'examen abdominal montre une région épigastrique sensible et indurée à la palpation. Il n'y a pas de retentissement ganglionnaire (absence de ganglion de Troisier).

L'examen du sang montre un Bordet-Wassermann négatif, une réaction de Vernes négative (o); urée sanguine, 0,32.

L'appétit est conservé pour tous les aliments peu consistants et pris en petites quantités.

La température est normale.

Dans les semaines qui suivent, la malade se cachectise très lentement, avec légère teinte jaune paille des téguments.

Dans les six dernières semaines, le ventre grossit progressivement par la présence d'une ascite.

La cachexie s'accroît et la malade s'éteint le 13 mai 1936.

À L'EXAMEN ANATOMIQUE, 5 litres environ de *liquide citrin* s'écoulent de l'abdomen.

L'estomac est réduit à un cylindre gris jaunâtre, dur, rigide, à direction verticale. À la coupe, la paroi fibroïde atteint parfois 1 centimètre d'épaisseur.

La muqueuse ne présente aucune ulcération. Les lésions s'étendent du cardia à la face gastrique du pylore qui est resté en partie perméable.

Les parois de l'intestin sous-jacent sont absolument souples. Par contre l'attention est immédiatement attirée vers le *péritoine viscéral*. Ce péritoine est parsemé d'une efflorescence de petits tubercules arrondis, surélevés, grisâtres, de la taille d'un grain de semoule, surtout nombreux dans la région duodéno-jéjunale. Leur nombre va en diminuant à mesure que l'on descend le tractus intestinal et on n'en retrouve que quelques-uns sur la séreuse du gros intestin.

Les ganglions mésentériques ont leur volume normal et il n'existe aucune compression des vaisseaux portes.

Foie adhérent, de volume normal, sans noyaux secondaires.

Rate petite, avec péricapnité.

Reins sans particularité.

Les ovaires sont indemnes.

A l'ouverture du thorax, léger épanchement pleural citrin bilatéral, sans granulations visibles. Congestion de la base pulmonaire droite, emphysème; pas de tuberculose.

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE, dû à l'obligeance de M. Isidor, montre :

1° Pour l'estomac, une paroi très épaissie et sclérosée dans ses régions sous-séreuses. Cette paroi est infiltrée de façon diffuse par de très nombreux éléments isolés ou groupés en petits amas, siégeant dans les espaces interfasciculaires. Ces éléments sont en général des cellules polyédriques, de dimensions variées avec noyaux nombreux et souvent en mitoses. Certains de ces éléments sont vacuolaires, soit spongieux, soit réduits à une grosse vacuole mucicarminophile repoussant le noyau à la périphérie (aspect de chaton de bague). La muqueuse ne paraît pas modifiée sur les fragments examinés. Il s'agit bien d'une linite plastique.

2° Pour le péritoine, l'examen des granulations du mésentère et de l'intestin montre une infiltration néoplasique de même nature que celle de la paroi gastrique. Il existe donc bien un envahissement du péritoine viscéral par le processus néoplasique.

Nous concluons cette présentation en insistant encore une fois sur l'efflorescence néoplasique *tuberculoïde* subaiguë et terminale, localisée au péritoine viscéral de l'intestin, et ayant occasionné une abondante ascite.

DISCUSSION. — M. Guy Albot. — Ces flambées métastatiques terminales des linites plastiques, pour étonnantes qu'elles soient, ne sont cependant pas exceptionnelles. Je me souviens en avoir publié un exemple ici même (G. Albot et Léon Michaux : « Linite plastique avec acanthosis nigricans; métastases lymphatiques et ganglionnaires rétro-pancréatiques; pathogénie complexe d'une tumeur ovarienne de Krükenberg. » Soc. Anat., 9 janvier 1930, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 1, 1930, p. 139). Je viens d'en observer un cas récent, des plus instructifs également : il s'agit d'une malade atteinte d'une linite plastique localisée de la petite courbure, qu'avec mon maître, M. le professeur agrégé Chiray, nous avons fait opérer et que nous avons suivie pendant plus de deux ans. La considérant comme définitivement guérie, nous en publions l'observation (M. Chiray et G. Albot : « A propos des aspects radiologiques et anatomiques initiaux de la linite plastique. Un cas de cancer fibreux, prélinitique, localisé de la petite courbure. » *Arch. des Mal. de l'App. digestif*, t. 25, n° 8, octobre 1935). Or, alors que deux ans après l'intervention tous les examens de contrôle étaient négatifs, six mois plus tard la malade

mourait au milieu d'un tableau de métastases rapides, hépatiques et ganglionnaires abdominales.

Tous ces cas s'expliquent bien mal par la conception purement mécanique, locale, des métastases cancéreuses. Ils évoquent l'idée d'une sorte de perte d'immunité de l'organisme vis-à-vis du cancer à un moment donné, et viennent s'ajouter aux nombreux faits semblables qu'a déjà rapportés dans divers domaines mon maître et ami, le professeur agrégé René Huguenin.

II. — ÉLECTIONS

Membre titulaire :

M.

UNGAR, 13, rue des Tournelles, Paris (4°)..... Parrains : MM. Huguenin et Bolgert.

Membres correspondants :

MM.

JOUE, interne des Hôpitaux, préparateur à la Faculté de Marseille.... Parrains : MM. Cornil et Huguenin.
RUTISHAUSER — — Oberling et N. Fiessinger.

